



FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Anatomía y Embriología Humana

TESIS DOCTORAL

“MEJORA DE LAS DEFENSAS ANTIOXIDANTES EN ATLETAS VARONES DE ALTO RENDIMIENTO CON RETRASO MENTAL”

**Ismael García Campanario
2010**



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA HUMANA

TESIS DOCTORAL

**“MEJORA DE LAS DEFENSAS ANTIOXIDANTES EN
ATLETAS VARONES DE ALTO RENDIMIENTO CON
RETRASO MENTAL”**

ISMAEL GARCÍA CAMPANARIO
2010



D. Francisco Javier Ordóñez Muñoz, Doctor en Medicina con mención Europea por la Universidad de Cádiz y D. Ignacio Rosety Rodríguez, Doctor en Medicina con mención Europea por la universidad de Cádiz.

Certifican que:

La Tesis Doctoral que presenta al Superior juicio del Tribunal que designa la Comisión de Doctorado de la UCA, **DON ISMAEL GARCÍA CAMPANARIO** sobre el tema: **MEJORA DE LAS DEFENSAS ANTIOXIDANTES EN ATLETAS VARONES DE ALTO RENDIMIENTO CON RETRASO MENTAL**, ha sido realizada bajo nuestra dirección, siendo la expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones que lo hagan acreedor del **GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA**, siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Y para que así conste, se firma en Cádiz a 9 de Abril del 2010

Fdo. Prof. Dr. FJ Ordóñez

Fdo. Prof. Dr. I. Rosety

**“A mi abuelo Juan, para que siga llevando su alegría
a los lugares donde viaje su Alma”**

AGRADECIMIENTOS

Mi tesoro más preciado, es el agradecimiento. Es la mejor herencia que me ha entregado mi abuelo Juan. Agradezco su educación humilde y aquella que me recordaba mi madre de vez en cuando. Abuelo este último empujón te lo debo a ti, a tus recuerdos siempre alegres, donde nadie es maligno y todos tenemos nuestra parte de bondad. La bondad que te caracterizaba como un niño, inocente ante nuestras bromas o relatos imaginarios con la intención de recibir tu sonrisa como recompensa. Allí donde estés, gracias “por hacer de un niño, un adulto feliz”. Estarás en mi corazón cada día.

Para la voz consejera, que me ha susurrado constantemente al oído. Las más bonitas y mayores emociones, las he recibido junto a vosotros. Papá y Mamá aquí os entrego vuestro momento.

No paso por alto a la creadora de mis fantasías, mi Abuela. Una fantasía me llevó hasta aquí. Muchos fueron los momentos en los que me introducía en mis sueños gracias a sus cuentos en el pueblo. Abuela, me enseñaste a despertar mis sentidos, indagando por el patio de algunas vecinas, ese olor a tostada de pan de leña en el hornillo, los burros que me despertaban a las 8 de la mañana para dejar la leña en la panadería, etc. No dejo de pensar cada día en los miles de recuerdos nostálgicos que me ayudaron a crecer compensando y recompensando las obligaciones cotidianas.

A mi Hermano Juan María, uno de los hombres que más admiro por su nobleza. Y a su mujer Esther por aquellos ánimos en los momentos difíciles.

Un día me pregunté de mi existencia en un lugar, de por qué tenía que estar allí. Al cabo del tiempo aparecieron las respuestas junto a Gloria Moreno. Gracias por tus consejos, ayuda y ánimos en los momentos más difíciles de mi vida.

A todos aquellos amigos que se han definido en momentos más malos que buenos.

A mis “Nadadores”. Fuente inagotable de estímulos. Sin ellos no hubiese evolucionado profesionalmente.

Para el principal corazón de este estudio, uno de mis directores de Tesis, Francisco Javier Ordóñez. Su ayuda e interés no tiene palabras.

Gracias al Catedrático en Medicina Manuel Rosety Plaza y a los Profesores hermanos Manuel e Ignacio Rosety Rodriguez por haber dado vida a este estudio.

GLOSARIO

$^1\text{O}_2$	Oxígeno singlete
ADP	Adenosín difosfato
ATP	Adenosín trifosfato
CAT	Catalasas
CK	Creatinkinasa
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ERO	Especies reactivas del oxígeno
G6PHH	Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
GPX	Glutation peroxidasa
GR	Glutation reductasa
GSH	Glutation reducido
GSSG	Glutation oxidado
HO^\cdot	Radical hidroxilo
H_2O_2	Peróxido de hidrógeno
ICC	Índice cintura cadera
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LOOH	Hidroperóxido lipídico
LOO^\cdot	Radical peroxilipídico
LO^\cdot	Radical alcoxilipídico
L.	Radical lipídico
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
MDA	Malondialdehído
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido difosfato
NO	Oxido nítrico
NO^\cdot	Radical nitroxi
$\text{O}_2^{\cdot-}$	Radical superóxido
$\text{ONOO}^{\cdot-}$	Peroxinitrito
OX - LDL	Lipoproteínas de baja densidad oxidadas
PAOP	Productos avanzados de la oxidación de proteínas
PC	Perímetro cintura
PCA	Perímetro cadera
ROOH	Peróxido
ROO^\cdot	Radical peroxilo
RO^\cdot	Radical alcoxilo
SD	Desviación estándar
^-SH	Grupo sulfidrilo
TAS	Estatus total antioxidante plasmático
TBA	Ácido tiobarbitúrico
TBARS	Sustancias que reaccionan con el ácido tiobarbitúrico

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN

1.	ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL	3
2.	EL ESTRÉS OXIDATIVO Y EL DESTINO CELULAR	6
2.1	Especies reactivas del oxígeno	8
2.2	Especies reactivas del nitrógeno	11
2.3	Defensas antioxidantes	13
2.4	Fuentes biológicas de radicales libres	15
2.5	Toxicidad de los radicales libres	17
2.6	Sistema de defensa biológica contra los radicales libres	19
2.7	Sistema de defensas antioxidantes	21
3.	ANTIOXIDANTES EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES	22
4.	ESTRÉS OXIDATIVO. MÉTODOS DE EVALUACIÓN	24
5.	IMPORTANCIA DEL EFECTO ANTIOXIDANTE EN EL DEPORTE	26
6.	VITAMINAS ANTIOXIDANTES Y ACTIVIDAD FÍSICA	28
7.	DEFENSAS CELULARES FRENTE A LAS ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO	30
7.1	Primera clasificación de antioxidantes	30
7.2	Segunda clasificación de antioxidantes	31
8.	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LA OXIDACIÓN Y EL EFECTO ANTIOXIDANTE EN EL DEPORTE	37
9.	EFFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN SOBRE LA PEROXIDACIÓN DE LÍPIDOS	40
10.	ANTIOXIDANTES Y PERFORMANCE	41

11.	RECOMENDACIONES	43
12.	DAÑO PRODUCIDO EN EL MÚSCULO POR EL EJERCICIO	44
13.	REQUERIMIENTO DE VITAMINA E EN DEPORTISTAS	48
II.	<u>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>	56
III.	<u>MATERIAL Y MÉTODO</u>	66
1.	PROTOCOLO DE INTERVENCIÓN BASADO EN ACTIVIDAD FÍSICA	68
2.	VARIABLES OBJETO DE ESTUDIO	70
A.	Parámetros plasmáticos	70
a.	Productos derivados de la lipoperoxidación: Malondialdehido (MDA)	71
b.	Recogida productos derivados de la oxidación del DNA: (8OHdG)	72
c.	Bioquímica básica	72
B.	Parámetros urinarios	73
C.	Parámetros cineantropométricos	73
3.	TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS	75
IV.	<u>RESULTADOS</u>	78
V.	<u>DISCUSIÓN</u>	87
VI.	<u>CONCLUSIONES</u>	101
VII.	<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	105

I. INTRODUCCIÓN

1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

El ejercicio físico crea situaciones que hacen peligrar el equilibrio celular, siendo una de éstas la producción de radicales libres, causantes de la alteración de las membranas celulares, originando el daño oxidativo o muerte celular.

Pero a la vez que el ejercicio produce mayor estrés oxidativo rompiendo el equilibrio existente entre el sistema de defensa antioxidante y los radicales libres, generando así mayor daño celular, este mismo ejercicio si se realiza de una forma continuada en el tiempo y moderada hace que se produzca una adaptación de este sistema de defensa, aumentando así su poder antioxidante.

Uno de los debates abiertos en este sentido es si el planteamiento de la mejora de la capacidad antioxidante del organismo producida por el entrenamiento es capaz de neutralizar el exceso de radicales libres tan grandes que se producen tras una práctica deportiva intensa.

Este interrogante anterior nos lleva a la siguiente duda, y es si los deportistas necesitan de un suplemento de antioxidantes (vitamina E) para llegar al equilibrio antes mencionado. Parece ser que por los estudios existentes que este grupo de población necesita un requerimiento superior al resto, pero no existen datos concluyentes de cuáles deberían ser las dosis idóneas para ellos.

Pero más allá de las necesidades de los deportistas, y en nuestro caso con la vitamina E, la mayoría de las investigaciones se centran en qué medida un suplemento de este antioxidante puede mejorar sus capacidades físicas.

Aunque los estudios al respecto no son del todo claros por la diversidad de resultados encontrados podemos decir que en casos concretos como son actividades físicas que superen el umbral anaeróbico, o que tengan un componente mayoritario de contracciones excéntricas, o que se realicen en altitud, con el aporte de un complemento de vitamina E, existe una disminución del daño muscular producida por la propia actividad. Estos estudios hablan de dosis que pueden rondar entre los 400 a los 800 mg, durante un periodo de tiempo de entre 2 y 4 semanas de duración.

Por lo tanto podemos concluir que en estos casos al haber una disminución del daño muscular, se producirá una menor fatiga en el músculo, con lo que se va a producir una mejor y más temprana recuperación del mismo. Es decir, que el suplemento de vitamina E en el deportista mejora de manera indirecta su rendimiento y nunca de forma directa. Quiere decir esto que con un complemento de vitamina E ningún deportista va a mejorar sus capacidades físicas, descartando la idea de tomar esta vitamina como un compuesto mágico que ayude a superar las marcas personales de estos.

Un estudio ha demostrado que correr en cinta al máximo de la capacidad, aumenta los niveles de malondialdehído (MDA), mientras que correr a una intensidad más moderada (70% VO₂ máx) no produjo

este efecto, y el correr a baja intensidad (40% VO_2 máx), aún disminuyó este marcador de estrés oxidativo. Algunos productos de las reacciones oxidativas no estarían elevados directamente luego del ejercicio, y alcanzarían sus niveles máximos sólo horas o aún días después de finalizado el ejercicio, por lo tanto, la ausencia de signos de estrés oxidativo inmediatamente luego del ejercicio no necesariamente implica que no haya ocurrido daño oxidativo.

Durante 6 meses, un grupo de hombres entrenaron 5 días a la semana, sometidos a dos marchas extremas de 50 km y 80km a nivel del mar, separadas por 2 semanas de entrenamiento regular. Cada participante llevó 35 kg de peso extra, y las muestras de sangre se tomaron inmediatamente antes y después de cada marcha. Los niveles plasmáticos reducidos de ácido ascórbico, ascorbato total y dehidroascorbato no sufrieron cambios significativos durante cada marcha. Sin embargo hubo un aumento de los niveles plasmáticos de ácido úrico (25% en la marcha de 50km y 37% en la de 80 km), debido presumiblemente a incrementos en la tasa metabólica y en el consecuente aumento del metabolismo de los nucleótidos pirimidínicos.

Ambas marchas condujeron a aproximadamente un incremento de 10 veces en la creatina fosfokinasa plasmática, mientras que los niveles de aspartato transaminasa, un marcador característico de daño hepático, aumentó aproximadamente 4 veces. Los niveles de bilirrubina, creatina, urea y glucosa también se incrementaron.

2. EL ESTRÉS OXIDATIVO Y EL DESTINO CELULAR

En la actualidad existe una amplia difusión acerca de productos farmacéuticos y/o cosméticos que exaltan los beneficios del uso de Antioxidantes con fines muy diversos, tales como prevención o mejoría ante enfermedades, mejoría en la calidad de vida, tratamientos antienvjecimiento. En las propagandas de estos productos se utilizan y tratan de explicar (con mayor o menor grado de veracidad) términos tales como estrés oxidativo, radicales libres, antioxidantes, especies reactivas del Oxígeno, vitaminas antiestrés, etc.

¿Cuán veraces son esas aseveraciones? ¿Qué son los radicales libres? ¿Cómo y dónde se producen? ¿Se puede prevenir o revertir el estrés oxidativo con el empleo de antioxidantes? ¿Qué consecuencias puede tener para la célula y para un organismo viviente el estrés oxidativo? ¿El efecto de cualquier tipo de oxidante se contrarresta con cualquier tipo de antioxidante?

Día a día aumenta el número de enfermedades en cuya etiología estaría involucrado el estrés oxidativo que se produce cuando el ataque oxidativo supera las defensas antioxidantes. El tejido nervioso parece ser un blanco propicio para los compuestos prooxidantes, dada sus características químicas, tales como alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados, altas concentraciones de hierro y bajo contenido en enzimas antioxidantes.

Hay investigaciones que demuestran una clara intervención del estrés oxidativo en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, en Parkinson y en esclerosis lateral amiotrófica, entre otras enfermedades del sistema nervioso.

También se ha encontrado asociación entre estrés y envejecimiento y con numerosas enfermedades adquiridas por exposición a xenobióticos. Muchas investigaciones en marcha están tratando de explicar la participación de las especies reactivas de oxígeno (EROs) en el desarrollo y características clínicas de varias enfermedades, tales como diabetes, cirrosis alcohólica, hipertiroidismo, cáncer, etc. De los resultados obtenidos se trata de sugerir o encontrar nuevas estrategias para el tratamiento de estas enfermedades y/o recomendar el uso de antioxidantes como medicina preventiva o adicional al tratamiento específico de las mismas.

Por último, hay fuerte interés en conocer la asociación entre estrés oxidativo y actividad física. Varios trabajos demuestran que existe inducción de estrés oxidativo en individuos sujetos a intensa ejercitación física, pero al mismo tiempo se ha comprobado que en estos individuos aumentan las defensas antioxidantes tanto enzimáticas como mediadas por atrapanes de radicales libres de bajo peso molecular. Por otra parte, se ha comprobado que la actividad física conlleva una variación en la naturaleza de las lipoproteínas plasmáticas, favoreciendo el contenido del llamado colesterol bueno frente al malo, con la consiguiente disminución de riesgo coronario.

Hay varios trabajos que demuestran la implicancia de la peroxidación lipídica de las fracciones proaterogénicas en el desarrollo de la aterosclerosis, la cual podría prevenirse, por lo tanto, mediante un adecuado entrenamiento físico.

2.1 Especies reactivas del Oxígeno (EROs)

Las principales especies reactivas del Oxígeno son: el radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el peróxido de Hidrógeno (H_2O_2) y el radical oxidrilo (HO^{\cdot}). Una de las principales fuentes de EROs es la cadena respiratoria.

En ella aproximadamente un 3 % de los electrones provenientes de NADH, por la incompleta reducción del Oxígeno, se desvían hacia la formación de EROs. Las EROs son capaces de oxidar macromoléculas biológicas, tales como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Por otra parte, el H_2O_2 puede reaccionar con metales divalentes (libres o unidos a proteínas) y producir HO^{\cdot} , vía reacción de Fenton. El ejemplo tipo es la reacción con Fe^{++} libre.

En forma similar, puede reaccionar también con el grupo prostético de metaloproteínas conteniendo hierro (Ej. con la dihidroxiácido dehidrasa, la 6 fosfogluconato dehidrasa, las fumarasas A y B o la aconitasa).

El $\text{HO}\cdot$ Puede reaccionar con distintas macromoléculas (proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, principalmente), en las que por cesión de un electrón produce otras especies reactivas, a través de mecanismos y de intermediarios aun desconocidos. En estos casos se dice que ha intervenido el radical oxidrilo, entendiendo como tal a un radical proveniente de oxidaciones univalentes, iniciadas por una reacción de tipo

Fenton. En este tipo de reacciones la hidroxilación y la abstracción de Hidrógeno son las modificaciones más comunes que sufre el sustrato orgánico involucrado y se generan otros radicales libres orgánicos tales como: los radicales alcohoxilos ($\text{RO}\cdot$), peroxilos ($\text{ROO}\cdot$) y sulfoderivados.

La formación de radical superóxido ($\text{O}_2^{\cdot -}$) también puede ocurrir a nivel de la NADPH-oxidasas según la siguiente reacción:

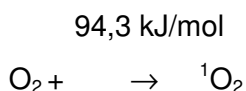


Con la participación de un complejo de proteínas, que por estrés oxidativo sufren modificaciones conformacionales, exponiendo distintos sitios de interacción proteica, que le permiten unirse a 2 ferroproteínas integrales de membrana. De esta manera queda formado un complejo proteico con actividad NADPH-oxidasas. La activación de este complejo está mediada por el sistema Ras.

Las proteínas Ras forman parte de una superfamilia de proteínas con afinidad por GTP. Cuando Ras se une a GTP, se activa su actividad GTPasa, se hidroliza un fosfato, Ras pierde afinidad por el nucleótido resultante (GDP), y luego por GAP (la proteína activante de su actividad GTPasa). La energía liberada durante este ciclo se usa para producir modificaciones conformacionales en distintos sistemas proteicos, que conducen a la activación de complejos enzimáticos. Un ejemplo de este complejo mecanismo es la activación de la NADPH oxidasa arriba mencionada, la cual se ha comprobado que, bajo condiciones de estrés oxidativo provocado por invasión por patógenos, se activa a través de un mecanismo regulado por Ras.

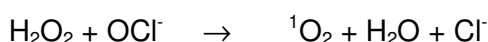
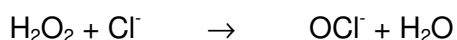
Existen otras dos EROs, con características especiales: el Oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) y el hipoclorito (en su forma no protonada ClO^- o protonada, llamado también ácido hidroclosoro).

El $^1\text{O}_2$ es una forma excitada de la molécula de Oxígeno diatómico (triplete):



Esta especie reactiva tiene gran tendencia a reaccionar con moléculas orgánicas ya que, al tener un momento de espín igual a cero, comparte con éstas el estado singulete. El $^1\text{O}_2$ puede originarse por transferencia de energía desde otra molécula reactiva, por reacciones fotoquímicas o por reacciones en ausencia de Oxígeno.

Las siguientes ecuaciones representan su formación en esta última situación, que ocurre especialmente en neutrófilos, ricos en cloroperoxidasas (que aceleran la primera reacción) y en H_2O_2 (el cosustrato en la segunda reacción):



La producción fotoquímica de ${}^1\text{O}_2$, puede ocurrir a partir de fotosensibilizadores endógenos (porfirinas, flavinas, quinonas) o exógenos (Rosa de Bengala, Azul de Metileno) y por radiación visible o UV. También puede generarse en procesos inflamatorios o por excitación química con carbonilos excitados, proceso que puede ocurrir aun en oscuridad. La irradiación tópica de tejidos tumorales preexpuestos a sensibilizadores, lleva a la necrosis por producción fotodinámica fundamentalmente del ${}^1\text{O}_2$.

2.2 Especies reactivas del Nitrógeno (ERNs)

Las principales ERNs son el óxido nítrico ($\text{NO}\cdot$) y el peroxinitrito (ONOO^-) considerado como uno de los más potentes oxidantes biológicos. Las ERNs pueden dañar y matar células por distintos mecanismos: inactivación de los distintos complejos de la cadena respiratoria, daño a proteínas y a lípidos, inhibición de síntesis proteica o de ADN, depleción de GSH o de ATP.

El ONOO^- está en equilibrio con una forma activada de estructura desconocida, que reacciona con metionina para dar metilsulfóxido o, en presencia de CO_2 , un derivado con actividad nitrante de compuestos aromáticos. La principal fuente de ERNs, en células de mamíferos, es la oxidación enzimática de L-arginina por la NO sintasa.

El NO^\cdot es una molécula de señal ubicua, que funciona en la regulación de distintos procesos en los sistemas nervioso, cardiovascular e inmune. Está asociado a procesos inflamatorios neurotóxicos y de isquemia/reperfusión. Se ha propuesto que el NO^\cdot actuaría induciendo la producción mitocondrial de peroxinitrito. Este produciría a su vez la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria (NADH:Ubiquinona reductasa), lo cual tiene un efecto crítico sobre el suplemento de energía en varios tejidos y sobre la producción de EROs. Los efectos del NO^\cdot sobre la generación de EROs mitocondrial son complejos, la producción de EROs y ERNs inducida por NO y su posterior modulación son iniciados por la reacción entre NO y el ubiquinol llevando a la formación y autooxidación de la ubisemiquinona. Posteriormente se forma una intrincada red de equilibrios de óxido-reducción, involucrando al ubiquinol, al anión superóxido, al peroxinitrito y al óxido nítrico, que cubre un amplio campo en los aspectos regulatorios y protectores contra el estrés oxidativo. El balance final de daño por estrés oxidativo o de protección por defensas antioxidantes en mitocondrias, dependerá del contenido de ubiquinol y de NO en el estado estacionario, del nivel de enzimas antioxidantes y de la extensión de la inhibición inducida en el Complejo I en la membrana mitocondrial.

Otro tipo de especies reactivas que se pueden producir durante procesos de estrés oxidativo, son las llamadas especies bioluminiscentes (BLUE) de larga vida . En nuestro laboratorio, en estudios experimentales de alcoholismo crónico y de intoxicación crónica con hidrocarburos aromáticos polihalogenados, pudimos comprobar que se generan estas BLUE, cuya detección permite hacer un seguimiento de la evolución de las patologías asociadas. El hecho que ambos tratamientos producen especies reactivas avala la hipótesis que las BLUE provendrían del estrés oxidativo desencadenado por este tipo de tratamientos.

2.3 Defensas antioxidantes

Si bien todos los organismos vivos soportan numerosos factores endógenos y exógenos de estrés oxidativo, al mismo tiempo poseen numerosos sistemas de defensas antioxidantes regulables, enzimáticos y no enzimáticos.

Existen enzimas que actúan específicamente sobre determinadas especies reactivas. Así, la superóxido dismutasa dismuta (reacción a través de la cual dos moléculas iguales se transforman en otras dos moléculas distintas) al $O_2^{\cdot -}$ a O_2 y H_2O_2 , la catalasa transforma al H_2O_2 en O_2 y agua, la GSH–peroxidasa cataliza la reducción de peróxidos ($ROOH$, inclusive al H_2O_2) a alcoholes (ROH), aprovechando el potencial reductor del GSH.

Existen otras enzimas, tales como las quinonas reductasas y hemo oxigenasa, que pueden prevenir la formación de EROs, por ciclado de electrones.

La familia de las superóxido dismutasas (SOD) ha ido en aumento y ya se han descubierto al menos tres miembros además de las dos proteínas inicialmente detectadas (la Mn SOD mitocondrial y la Zn/ Cu- SOD citoplasmática, que dan cuenta del 100% de la actividad SOD intracelular). La Cu/ Zn- SOD citosólica, es inhibible por cianuro, su actividad representa el 90% de la actividad del homogenato total. La Mn- SOD, mitocondrial se puede determinar por diferencia entre la actividad SOD total y la actividad SOD en presencia de cianuro. Se han descubierto dos SOD extracelulares: la llamada EC- SOD extracelular, en humanos se presenta como un homotetrámero siendo secretada por las células que la producen.

También ha sido detectada en plantas, bacterias y en nemátodos. Su función sería interceptar el $O_2^{\cdot -}$ exógeno (por ejemplo, los liberados por leucocitos fagocíticos) evitando de esta forma la posible reacción del NO, con el $O_2^{\cdot -}$, aumenta la vida del NO y disminuye la generación del $ONOO^{\cdot -}$, uno de los oxidantes más potentes. Está glicosilada y exhibe afinidad por polisacáridos sulfatados, tales como la heparina o la heparina sulfatos, por esta razón, si bien se detecta en plasma sanguíneo se encuentra unida a la matriz extracelular. La segunda SOD extracelular, el Cu/Zn-SODp o periplásmica, existe en unas pocas especies de bacterias Gram negativas. Su función sería proteger a la célula contra el $O_2^{\cdot -}$ exógeno. La última SOD descrita es una Ni-SOD, detectada en *Streptomyces*,

es homotetramérica y no tiene homología con las SOD previamente reportadas.

2.4 Fuentes biológicas de RL

La mitocondria constituye la fuente principal de RL. Este fenómeno se efectúa a nivel de la cadena de transporte de electrones, que es la última etapa de producción de protones de alta energía, y cuyo pasaje a través de la membrana interna mitocondrial genera un gradiente eléctrico que aporta la energía necesaria para formar el ATP o adenosina trifosfato.

En este proceso de fosforilación oxidativa el oxígeno actúa como aceptor final de electrones, adquiriendo en más del 95 % de estas reacciones un total de 4 electrones de moléculas con producción de 2 moléculas de agua. Una consecuencia directa de este proceso es que entre los nutrientes iniciales y la generación de energía al final del proceso, se forman varias moléculas con diferente grado de oxidación. Algunas de ellas puede entregar 1 ó 2 electrones al oxígeno y producir intermediarios parcialmente reducidos que son los RL.

Otras fuentes son las peroxisomas, organelas del citosol muy ricas en oxidasas y que generan H_2O_2 , el cual es depurado por enzimas específicas (catalasas) y transformado en agua.

Los leucocitos polimorfonucleares constituyen una fuente importante, cuando se activan por diversas proteínas que actúan específicamente sobre ellos (complemento, interleukinas, etc). Los leucocitos poseen en sus membranas la enzima NADPH oxidasa generadora de O_2 que en presencia de hierro se transforma en el altamente tóxico OH^- . Esta situación se da particularmente en los procesos inflamatorios.⁸

La enzima xantina deshidrogenasa predomina en los endotelios, normalmente depura las xantinas (isquemia, estimulación del Ca^{+2} , etc), genera O_2^- .

Se puede apreciar, por lo tanto, que los RL se forman en condiciones fisiológicas en proporciones controlables por los mecanismos defensivos celulares. En situación patológica esta producción se incrementa sustancialmente, ingresándose al estado de estrés oxidativo.

Los factores que llevan a esta situación son:

- Químicos: aumento de metales pesados, xenobióticos, componentes del tabaco.
- Drogas: adriamicina.
- Físicos: radiaciones ultravioleta, hiperoxia.

- Orgánicos y metabólicos: dieta hipercalórica, dieta insuficiente en antioxidantes, diabetes, procesos inflamatorios y traumatismos, fenómenos de isquemia - reperfusión y ejercicios extenuantes.

2.5 Toxicidad de los RL

Una investigadora argentina, Rebeca Gerschman (1954) sugirió por primera vez que los RL eran agentes tóxicos y generadores de enfermedades.

Por la alta inestabilidad atómica de los RL colisionan con una biomolécula y le sustraen un electrón, oxidándola, perdiendo de esta manera su función específica en la célula.

Si se trata de los lípidos (ácidos grasos polinsaturados), se dañan las estructuras ricas en ellas como las membranas celulares y las lipoproteínas. En las primeras se altera la permeabilidad conduciendo al edema y la muerte celular y en la segunda, la oxidación de la LDL, génesis de la placa ateromatosa.

Las características de la oxidación lipídica por los RL, tratan de una reacción en cadena en la que el ácido graso al oxidarse, se convierte en radical de ácido graso con capacidad de oxidar a otra molécula vecina. Este proceso es conocido como peroxidación lipídica, genera numerosos subproductos, muchos de ellos como el malondialdehído (MDA), cuya determinación en tejidos, plasma u orina es uno de los métodos de evaluar el estrés oxidativo.

En caso de las proteínas se oxidan preferentemente los aminoácidos (fenilalanina, tirosina, triptofano, histidina y metionina) y como consecuencia se forman entrecruzamientos de cadenas peptídicas, fragmentación de la proteína y formación de grupos carbonilos e impiden el normal desarrollo de sus funciones (transportadores iónicos de membranas, receptores y mensajeros celulares, enzimas que regulan el metabolismo celular, etc).

Otra molécula que es dañada por los RL es el ADN; el daño a los ácidos nucleicos produce bases modificadas, lo que tiene serias consecuencias en el desarrollo de mutaciones y carcinogénesis por una parte, o la pérdida de expresión por daño al gen específico.

El daño a biomoléculas que determinan los RL se haya implicado en la génesis o exacerbación de numerosos procesos:

- Aparato cardiovascular: aterosclerosis, infarto del miocardio, cirugía cardíaca, diabetes, cardiopatía alcohólica.
- Sistema neurológico: enfermedad de Parkinson, Alzheimer, neuropatía alcohólica, hiperoxia, isquemia o infarto cerebral, traumatismos craneales.
- Aparato ocular: cataratas, daño degenerativo de la retina, fibroplasia retrolental.
- Aparato respiratorio: distrés respiratorio (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), tabaquismo, cáncer de pulmón, enfisema.
- SOMA: artritis reumatoidea.

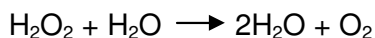
- Riñón: síndrome autoinmune, nefrotoxicidad por metales.

2. 6 Sistemas de defensa biológica contra los RL

La vida en presencia del oxígeno molecular exige contar con una batería múltiple de defensa contra los diversos RL de oxígeno, que por un lado tiendan a impedir su formación y por otro, los neutralicen una vez formados. Estas defensas se efectúan en 5 niveles:

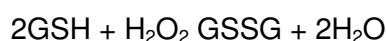
Primer nivel: consiste en editar la reducción univalente del oxígeno mediante sistemas enzimáticos capaces de efectuar la reducción tetravalente consecutiva sin liberar los intermediarios parcialmente reducidos. Esto lo logra con gran eficiencia el sistema citocromo-oxidasa de la cadena respiratoria mitocondrial responsable de más del 90 % de la reducción del oxígeno en el organismo humano.

Segundo nivel: lo constituyen enzimas especializadas en captar el radical anión superóxido (O_2^-). Tercer nivel: dado por un grupo de enzimas especializadas en neutralizar el peróxido de hidrógeno. Entre ellas está la catalasa, que se encuentra en los peroxisomas y que catalizan la reacción de dismutación siguiente:



También en los mamíferos, la glutatión-peroxidasa (enzima citoplasmática que contiene selenio), es la más importante y cataliza la reacción siguiente:

(Glutatión-peroxidasa)



GSH=glutatión reducido

GSSG = glutatión oxidado

Cuarto nivel: aquí el radical hidroxilo producido en el ciclo de Haber-Weiss puede ser neutralizado por la vitamina E o alfa-tocoferol, que es un antioxidante efectivo y que por su hidrofobicidad se encuentra en las membranas biológicas donde su protección es particularmente importante. También la vitamina C o ácido ascórbico es un agente reductor o donador de electrones y reacciona rápidamente con el radical OH-Quinto nivel: una vez producido el daño molecular, existe un quinto nivel de defensa que consiste en la reparación. Está demostrado que los RL son capaces de provocar rupturas de la cadena de DNA y aun de inducir mutagénesis, pero existen mecanismos enzimáticos de reparación que permiten restablecer la información genética.

2.7 Sistemas de defensas antioxidantes

El antioxidante al colisionar con el RL le cede un electrón oxidándose a su vez y transformándose en un RL débil no tóxico y que en algunos casos como la vitamina E, puede regenerarse a su forma primitiva por la acción de otros antioxidantes. No todos los antioxidantes actúan de esta manera, los llamados enzimáticos catalizan o aceleran reacciones químicas que utilizan sustratos que a su vez reaccionan con los RL.

De las numerosas clasificaciones de los antioxidantes, se recomienda adoptar la que los divide en: exógenos o antioxidantes que ingresan a través de la cadena alimentaria y endógenos que son sintetizados por la célula.

Cada antioxidante posee una afinidad hacia un determinado RL o hacia varios. La vitamina E, el betacaroteno y el licopeno actúan en el medio liposoluble de la célula y su absorción y transporte se hallan muy vinculados con el de los lípidos. La vitamina E es considerada el más importante protector de las moléculas lipídicas.

Vitamina C: neutraliza el oxígeno singlete, captura radicales hidroxilos, captura anión hiperóxidos y regenera la forma oxidada de vitamina E.

Vitamina E: neutraliza el oxígeno singlete, captura radicales libres hidroxilos, neutraliza peróxidos y captura anión superóxido.

Betacaroteno: neutraliza el oxígeno singlete.

Es necesaria la incorporación al organismo de ciertos oligoelementos como el cobre, hierro, cinc, selenio y manganeso, pues forman parte del núcleo activo de las enzimas antioxidantes. La deficiencia de antioxidantes en el organismo puede obedecer entre otras razones a:

- Dieta deficiente en antioxidantes.
- Enfermedades que reducen la absorción de antioxidantes de la dieta (ej. enfermedad de Cronh).
- Nutrición estrictamente parenteral.
- Diálisis renal.

3. ANTIOXIDANTES EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES

Antioxidantes y enfermedad cardio-vascular: la enfermedad cardio-vascular secundaria al proceso conocido como aterosclerosis constituye la primera causa de mortalidad e invalidez en la cuarta década de la vida. La modificación oxidativa de las lipoproteínas, particularmente las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por los RL, sería uno de los mecanismos básicos de la aterogénesis.

El colesterol y los fosfolípidos de las LDL se encuentran protegidos de la oxidación por varios agentes antioxidantes lipofílicos: vitaminas E, BC y ubiquinol.

El antioxidante más importante en la protección de las lipoproteínas es la vitamina E, calculándose que cada molécula de esta es capaz de proteger 500 moléculas de fosfolípidos.

El antioxidante más importante en la protección de las lipoproteínas es la vitamina E, calculándose que cada molécula de esta es capaz de proteger 500 moléculas de fosfolípidos.

Antioxidantes y cáncer: más de 150 estudios epidemiológicos evidencian una correlación inversa entre la ingesta de antioxidantes y el riesgo de adquirir diversos tipos de tumores y tienden a señalar al betacaroteno como el agente protector en enfermedades tumorales. Como posible mecanismo se reconoce que el ADN puede dañarse y por ende, sufrir mutaciones por lesión directa de los RL sobre las bases, o en forma directa afectando la actividad de las proteínas específicas que lo repara (proto-oncogen), o lo frena (supresores). También el tabaquismo produce un alto grado de estrés oxidativo por diversos mecanismos y al mismo tiempo poseen bajos niveles de antioxidantes, la vitamina C.

3. ESTRÉS OXIDATIVO. MÉTODOS DE EVALUACIÓN

El desbalance entre la producción de EROS y la defensa antioxidante provoca un daño orgánico conocido como estrés oxidativo, que lleva a una variedad de cambios fisiológicos y bioquímicos los cuales ocasionan el deterioro y muerte celular. Se puede medir este daño mediante métodos directos e indirectos. Entre los primeros tenemos la medición de agentes antioxidantes, lo cual es muy difícil por su corta vida media y lo caro de los equipos; lo que obliga a medirlos indirectamente mediante:

Determinación de productos terminales de la acción oxidante sobre biomoléculas: los métodos para medir peróxidos lipídicos son el patrón de oro cuando se trata de probar el papel de los oxidantes en algún tipo de daño celular. Ej. Malondial-dehído (MDA).

Medición de la concentración de antioxidante: que se realiza con la técnica de HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), sobre material biológico que puede ser plasma, orina o tejido. A fines prácticos solo se determinan niveles plasmáticos de los antioxidantes siguientes: vitaminas E, BC, coenzima Q (ubiquinol), glutatión y vitamina C.

Medición del estado oxidativo: refleja el balance entre el sistema oxidante y pro-oxidante y es beneficioso en muchas enfermedades.

La vitamina E captura especialmente al radical oxidrilo, siendo su principal fuente el germen de trigo; la vitamina A está presente en el aceite de hígado de pescado, en vegetales (tales como la zanahoria) ricos en carotenoides y la vitamina C en cítricos, tomate, frutilla y verduras. Las dos primeras, por ser liposolubles, pueden acumularse en grasas y/o membranas y aun no se sabe qué consecuencia puede tener el uso abusivo de las mismas, por eso es más aconsejable ingerirlas en los productos naturales que en su forma aislada.

Estudios epidemiológicos indican que la ingestión de frutas y vegetales confiere protección contra el desarrollo de cáncer, frecuentemente asociado a estrés oxidativo.

Si bien se ha propuesto que el efecto benéfico de este tipo de alimentos radica en las propiedades antioxidantes de las vitaminas que contienen, cuando se administran vitaminas C y E y carotenoides puros no se obtienen resultados tan concluyentes. A partir de este estudio Potter, concluye que frutas y vegetales actuarían como una “polifarmacia” contra el desarrollo de enfermedades crónicas, conteniendo no sólo vitaminas sino también otros agentes antioxidantes, tales como los polifenoles, formando una compleja trama antioxidante.

Los flavonoides son polifenoles antioxidantes, presentes en plantas y posiblemente los beneficios de la ingestión de frutas, vegetales y vino tinto, pregonado por los nutricionistas, radique en su alto

contenido en estos antioxidantes polifenólicos. Los polioles (ej: sorbol) también activan fuertemente los caminos de señales sensibles a estrés.

5. IMPORTANCIA DEL EFECTO ANTIOXIDANTE EN EL DEPORTE

El ejercicio físico extenuante está asociado a un gran incremento del consumo de oxígeno tanto por todo el cuerpo como particularmente por el músculo esquelético. La mayoría del oxígeno consumido es utilizado en la mitocondria para la obtención de sustratos metabólicos y la producción de ATP. Varios estudios han indicado la relación entre el ejercicio físico, el incremento del consumo de oxígeno y la producción de radicales libres. La generación de estos radicales libres (ROS) es un proceso normal en la vida de los organismos aeróbicos. Bajo condiciones fisiológicas estas especies nocivas (los ROS) son la mayoría eliminadas por los sistemas celulares antioxidantes, que incluyen a las vitaminas antioxidantes, a las proteínas, tioles no proteicos y enzimas antioxidantes.

Pero la capacidad de reserva antioxidante es en la mayoría de los tejidos más bien marginal ante ejercicio extenuante, ya que este supone, por el aumento de consumo de oxígeno, supone una competencia elevada contra los sistemas oxidante pudiéndose llegar al denominado estrés oxidativo (los sistemas antioxidantes se ven sobrepasados).

Al cabo de un tiempo realizando Actividad Física a suficiente intensidad parece que estimula la actividad de las enzimas antioxidantes. Esto puede ser considerado como un mecanismo de defensa celular contra el estrés oxidativo. De todas formas el ejercicio agudo prolongado puede causar temporalmente una reducción tisular de la cantidad de Vitamina E y un cambio del estatus de la glutatión redox en varios tejidos del organismo. La deficiencia en nutrientes antioxidantes parece que impide la actuación de los sistemas antioxidantes y aumenta el estrés oxidativo inducido por el ejercicio y el daño tisular. El entrenamiento regular parece que induce la actividad de los enzimas antioxidantes y probablemente estimule los niveles de la Glutatión (GSH). Recientes estudios sugieren que la suplementación con determinados nutrientes antioxidantes es necesaria para ejercicios vigorosos.

La información disponible sugiere que el ejercicio físico promueve un incremento en la generación de radicales libres. Sin embargo, pocos estudios en la actualidad han medido directamente la generación de radicales libres inducidos por la práctica de ejercicio, debido a la ausencia de metodologías sofisticadas para medir este fenómeno.

En cambio otros estudios se basan en la medición de la peroxidación lipídica como el principal indicador de la generación de radicales libres inducidos por el ejercicio.

Los radicales libres pueden además alterar e inactivar los complejos enzimáticos, dañar el DNA y el RNA, y provocar mutaciones y cáncer, además de efectos perjudiciales. Pero también hay que decir que las especies radicalarias pueden tener algunos efectos beneficiosos como partes de los sistemas inmunes de nuestro cuerpo. Pero es desconocido por el momento las cantidades y el tiempo que hay que suplementar con antioxidantes para conseguir este efecto beneficioso de la generación de radicales libres producto de la realización de ejercicio físico.

6. VITAMINAS ANTIOXIDANTES Y ACTIVIDAD FÍSICA

La Vitamina E es un importante lípido soluble que actúa contra los desechos radicalarios. Esta localizado únicamente en la membrana celular, aumentando su eficiencia contra la creación de radicales libres originados en la membrana interna mitocondrial. Hay una pequeña duda sobre si la vitamina E es esencial para el funcionamiento normal celular durante el ejercicio.

El músculo esquelético contiene aproximadamente de 30 a 50 mmol de vitamina E por gramo con diferencias considerables entre los diferentes tipos de fibra; mientras que la concentración de Vitamina e en el corazón y en el hígado es de 60 - 70 mmol por gramo. La concentración de Vitamina E parece ser que decreció en tejidos como el muscular esquelético, hígado y corazón en ratas después de un ejercicio de larga duración Packer *et al.* (1996), han recomendado que los humanos que poseen un estilo de vida activo deberían considerar su ingesta diaria de Vitamina E porque el ejercicio de larga duración disminuye las reservas de Vitamina E cuando los sujetos consumen una dieta normal.

Aunque el papel antioxidante de la Vitamina C esta claramente determinado, su importancia en la protección contra el estrés oxidativo inducido por el ejercicio no está clara. Se ha sugerido que la Vitamina C logra sus funciones mediante el reciclaje del radical libre producido por la actuación de esta para devolverlo a la forma original y nuevamente antioxidante de la Vitamina E

7. DEFENSAS CELULARES FRENTE A LAS ESPECIES REACTIVAS DE OXIGENO

Los diferentes mecanismos antioxidantes que tiene nuestro organismo frente a la producción de estrés oxidativo por parte de diferentes actividades (en este caso la que más nos interesa es la Actividad Física) o por la exposición a diferentes agentes, se pueden clasificar de diferentes maneras.

7.1 Primera clasificación de antioxidantes

En la primera de las clasificaciones nos encontramos con diferentes tipos de Antioxidantes:

- a- Antioxidantes de Prevención (serían aquellos sistemas que previenen la formación de radicales libres)
- b- Antioxidantes Eliminadores de Radicales Libres, llamados Scavengers (que se unen con el radical libre)
- c- Sistemas Enzimáticos de reparación de los daños de los Radicales Libres.

7.2 Segunda clasificación de antioxidantes

Como características generales podemos destacar los Liposolubles (Vitamina E) e Hidrosolubles (Vitamina C), los que tienen una Acción General (Superóxido dismutasa SOD) o una Acción más

Localizada (Vitamina A, a nivel del hígado y a nivel epitelial), y los que pueden actuar dentro de la célula (Intracelular) o fuera (Extracelular).

Esta es la clasificación que vamos a seguir y divide los Antioxidantes en:

- a) - Sistemas Primarios (Reacciona con la especie ROS Inorgánica, radical libre inorgánico)
- b) - Sistemas Secundarios (Reacciona con un sistema secundario, un alcoxi, alquilo... y aquellos secuestrantes de metales, R O)

Ahora vamos a ir viendo cada uno de los grupos de antioxidantes.

a) Los sistemas de defensa enzimáticos primarios

Son enzimas que van a reaccionar en primer lugar sobre los radicales de oxígeno inorgánico (SOD, Catalasa, Glutathion peroxidasa dependiente de selenio, Glutathion reductasa, Glucosa 6-P deshidrogenasa, otras)

- **SOD**

Este antioxidante actúa por medio de esta dismutación expresada a una velocidad 10 veces mayor que la reacción química sin participación de esta enzima.

Son metaloproteínas y dependiendo de su localización tienen un metal u otro: En el Citosol hay cobre y zinc, en la Matriz mitocondrial hay manganeso...

Su acción debe darse conjuntamente con la catalasa o la glutatión peroxidasa.

- **CATALASAS**

Actúa cuando la concentración de peróxido de hidrógeno es muy grande (peroxixomas).

Si la concentración de agua oxigenada es muy pequeña no actúa la catalasa, sino que actúa la glutatión peroxidasa dependiente de selenio

- **GLUTATION PEROXIDASA**

Se encuentra principalmente en el Citosol (mitocondria)

Alta afinidad con el sustrato (va a reaccionar incluso a pequeñas concentraciones de agua oxigenada)

No sólo reacciona con el agua oxigenada sino que también lo hace con los peróxidos pasándolos a una forma mucho menos activa

- **GLUTATION REDUCTASA**
- **GLUCOSA 6-P DESHIDROGENASA**

Si el estrés es elevado se observa que se tiene mucho GSSG plasmático, que es uno de los indicadores del estrés oxidativo.

- **OTROS ENZIMAS**
- **NADPH, Quinona oxido reductasa**
- **EPOXIDO HIDROLASA** (reduce epóxidos y los pasa a alcohol)

a) Los sistemas de defensa no enzimáticos primarios

- **GLUTATION:** Tiene tres mecanismos de acción

- 1.- Oxidándose, reduciendo el agua oxigenada y los peróxidos (Glutation peroxidasa)
- 2.- Desactivándose porque reacciona entre sí, por lo que se estabiliza.
- 3.- Compuestos electrofílicos

- **OTRAS SUSTANCIAS CON GRUPO TIOL TAMBIÉN COMO ANTIOXIDANTES**
- **VITAMINA C**

Se localiza intra y extracelularmente. Actúa de varias formas: De forma primaria el ácido ascórbico reacciona directamente con los radicales libres.

Otro de los papeles no es actuar directamente sobre los radicales libres, sino regenerar la Vitamina E

- **ÁCIDO ÚRICO**

El Ácido úrico es producto de descomposición de las bases púricas.

Lo que hace es atrapar radicales libres en medio acuoso: Peroxi, alcoxi, O singlete, incluso iones Fe y Cu.

- **ALBUMINA Y TAURINA**

Reaccionan oxidando sus grupos SH, lo que hacen es que son eficaces para eliminar el ácido hipocloroso (que es una especie muy peligrosa porque destruye aminoácidos) como consecuencia de la fagocitosis y de la actividad de la Miceloperoxidasa

También oxidan los grupos SH de la cisteína en las proteínas

- **PROTEINAS**

Se unen a las formas de Fe^{2+} y Cu^+ que están reducidas para evitar que estén sueltas formando compuestos transportadores como:

- **TRANSFERRINA Y FERRITINA** (ambas en sangre)
- **LUDOFERRINA**
- **CERULOPLASMINA**

b) Los sistemas de defensa enzimáticos secundarios

- **GLUTATION PEROXIDASAS NO DEPENDIENTES DE SELENIO**

La glutathion transferasas por un lado desintoxican xenobióticos impidiendo que puedan propagar más radicales libres. También actúan como antioxidantes en el caso de los Hidroperóxidos lipídicos de bajo peso molecular.

- **OXIDORREDUCTASAS**

Reducción grupos proteicos oxidados

- **PROTEASAS**

Macroproteinasas y diversos tipos de enzimas proteolíticas realizan una defensa inespecífica contra el efecto de los radicales libres.

- **SISTEMAS ENZIMÁTICOS DE REPARACIÓN DE ADN**

- **ADN polimerasa y endonucleasas**
- **ADN ligasa y Glucosilasas**

Si el daño es irreparable se activa otra enzima, la Poli (ADP Ribosa) sintetasa.

Sistemas de defensa no enzimáticos secundarios

- **VITAMINA E**

Vitamina antioxidante liposoluble (tocoferoles).

- **CAROTENOIDES**

- Se localizan en las membranas.
- Actúan por los radicales peroxi.
- Además atrapa al Oxígeno Singlete.

- **UBIQUINOL**

- **BILIRRUBINA**

- Actúa sobre los radicales peróxido.

- **OTROS SISTEMAS**

- Polifenoles y flavonoides

En definitiva lo que ocurre en nuestro organismo es que se van produciendo radicales Libres por la oxidación de diferentes compuestos, a lo que contribuye la Actividad Física, y lo que hacen los Antioxidantes es compensarlo. Si se produce una relación positiva de los radicales libres frente a los Sistemas Antioxidantes se da el Estrés Oxidativo. Por lo tanto si se entrena de forma intensa y continuada la producción de Radicales Libres se eleva y en consecuencia el deportista tiene que incluir en su nutrición mayores cantidades de

alimentos que contengan "Antioxidantes" dentro de los cuales se encuentran las Vitaminas.

8. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LA OXIDACIÓN Y EL EFECTO DE ANTIOXIDANTES EN EL DEPORTE

En este apartado vamos a ver lo que exponen diferentes estudios sobre la influencia de sustancias antioxidantes en determinados deportes o circunstancias que tengan que ver con la actividad física en general.

En el primer artículo se realiza una evaluación bioquímica para ver la función antioxidante en adolescentes después de un ejercicio físico controlado. El estudio indicó que se producían una reducción significativa de las funciones antioxidantes, lo cual indica una menor resistencia al estrés oxidativo. Por lo tanto ante una actividad física intensa se debe controlar y suplementar cuando sea necesario con sustancias antioxidantes para mantener la integridad de las funciones celulares del organismo, Anyanwu EC, *et al.* (2005).

Otro estudio sobre la función respiratoria mitocondrial y el estrés oxidativo, y el papel del ejercicio sobre estas variables, incide en la necesidad de realizar más estudios sobre la influencia del ejercicio físico sobre estas variables, sobre todo en ejercicios de larga duración. Sin embargo se expone que los radicales libres en

concentraciones bajas pueden tener un efecto positivo en diversos mecanismos complejos y también sobre la función respiratoria mitocondrial, Ascensao AA, *et al.* (2005).

El siguiente artículo realiza una valoración bioquímica sobre el estrés oxidativo, el estado de las membranas de los eritrocitos y el estatus antioxidante en jugadores de fútbol profesional y un grupo control de sedentarios. Los resultados en este caso son los siguientes: los deportistas mostraron mayores niveles de los siguientes antioxidantes plasmáticos; ácido ascórbico, ácido úrico, atocoferol y actividad en la superóxido dismutasa. De acuerdo a esto, los niveles de lipoperóxidos, la duración del estado latente de la peroxidación plasmática y la inestabilidad de la membrana de los eritrocitos fue significativamente mayor en los jugadores de fútbol.

Como conclusión a este estudio, los atletas sometidos a un entrenamiento regular y adecuado manifiestan una mejora en el estatus antioxidante unido a una mayor inestabilidad de la membrana que puede contribuir a mejorar la resistencia periférica a la insulina y a todas las funciones metabólicas de intercambio en la membrana celular, Cazzola R, *et al.* (2003).

En otro estudio realizado con jugadores profesionales de fútbol americano durante una temporada muestra como resultados más significativos que al inicio de la temporada los niveles séricos de antioxidantes estaban por debajo de los niveles normales, las concentraciones de ácido ascórbico aumentaron significativamente durante la competición. Por otra parte los niveles sérico de peróxidos

estaba en los niveles normales y se incrementaron significativamente durante el periodo de competición. Estos datos llevan a estos autores a concluir que el estrés oxidativo debería ser controlado en todos los atletas, Schippinger G, *et al.* (2002).

En un estudio realizado con 13 jugadores de baloncesto de la liga profesional de baloncesto (ACB) midió los efectos del alfatocoferol, betacarotenos y ácido ascórbico en la oxidación controlando los marcadores hormonales y enzimáticos del estrés inducido por el deporte para lo cual se tomaron datos antes de la suplementación, antes del entrenamiento, después del entrenamiento y después del entrenamiento. Después del tratamiento estadístico de los datos se obtienen que la suplementación con antioxidantes supone un incremento significativo en los niveles de alfatocoferol y betacarotenos tras la suplementación. Los peróxidos de lípidos en plasma disminuyeron un 27,7% después de 35 días de tratamiento con antioxidantes. Un significativo descenso de la actividad sérica de la lactato deshidrogenasa se observó durante las 24 horas de recuperación. Durante este tiempo el balance anabólico-catabólico se incremento un 29,8 % en el grupo suplementado con antioxidantes, aunque este incremento no alcanzó significancia estadístico. Como conclusiones decir que la suplementación con alfatocoferol, betacarotenos y ácido ascórbico pueden tener importancia en los marcadores hormonales y enzimáticos del estrés observados durante el entrenamiento habitual de los deportistas profesionales de baloncesto, Schroder H, *et al.* (2001).

Por último en un estudio "Operación Everest III" que analizaba el efecto de la hipoxia hipobárica simulada sobre la peroxidación lipídica y los sistemas de defensa antioxidante en sangre en estado de reposo y después de un ejercicio máximo. Los hallazgos del estudio sugieren que el estrés oxidativo puede ser inducido por una prolongada situación de hipoxia hipobárica y es mantenido por rápidos retornos al nivel del mar, parecido a lo que ocurre en el proceso de reoxigenación post-hipóxico. El cual es incrementado por el ejercicio físico, Joanny P, *et al.* (2001)

9. EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN SOBRE LA PEROXIDACIÓN DE LÍPIDOS

Estudios en los que se suplementó con 300 mg de vitamina E diariamente por 4 semanas, concluyeron que la vitamina E podría inhibir la peroxidación lipídica inducida por el ejercicio. Otro estudio suplementó con 100 Mcg de Selenio y pareció haber un incremento en el sistema natural de defensa antioxidante del cuerpo. Las mezclas antioxidantes contienen Selenio, vitamina E etc., o sea, combinación de varias sustancias antioxidantes, se estudiaron y se observó su efecto sobre la peroxidación de lípidos inducida por el ejercicio. Los autores concluyeron que el suplemento antioxidante tuvo un efecto general sobre el nivel antioxidante.

Con respecto a la suplementación con antioxidantes en personas mayores, se le ha prestado mucha atención al rol que los antioxidantes desempeñan en el proceso de envejecimiento. El ejercicio que incrementa la producción de radicales libres, puede someter a la tercera edad en un mayor riesgo de daño oxidativo cuando están ejercitando vigorosamente. Un estudio examinó si la vitamina E podría reducir el estrés oxidativo inducido por el ejercicio en grupos de sujetos jóvenes (22 a 29 años) y mayores (55 a 74 años). El resultado fue que la vitamina E produjo protección luego del estrés oxidativo inducido por el ejercicio, y esa protección puede ser particularmente efectiva en el grupo mayor.

10. ANTIOXIDANTES Y PERFORMANCE

La mayoría de los estudios han demostrado que hay poco beneficio sobre la performance por el uso de suplementos. Se ha estudiado el efecto de la vitamina E en nadadores, no obteniéndose resultados beneficiosos. Por otra parte la exposición a la altitud incrementa la peroxidación de lípidos, y esto puede ser exacerbado por el ejercicio vigoroso. Según estudios de suplementación con 400 mg de acetato de alfa tocoferol, tomados diariamente por espacio de 10 días en una expedición de ascenso en la montaña, evidencian la reducción de la peroxidación lipídica en altitudes.

Con respecto a la vitamina C, los estudios son muy contradictorios, ya que algunos reportan beneficios mientras que un número similar de estudios no reportan beneficio alguno, aún en deficiencia marginal de vitamina C. Por otra parte, los estudios que mostraron un efecto positivo generalmente tuvieron fallas de diseño.

La suplementación con vitamina A es peligrosa y no se han publicado otros estudios para evaluar los efectos de la suplementación con esta vitamina sobre la performance en el ejercicio. Por otra parte, el beta caroteno, precursor no tóxico de la vitamina A no fue estudiado respecto de la performance en el ejercicio.

La mayoría de los atletas exceden los requerimientos para estas vitaminas, la excepción la constituyen las bailarinas de ballet y los luchadores adolescentes que son conocidos por sus pobres hábitos dietarios para mantener bajos pesos corporales.

Los deportistas de fin de semana, aquellos que solo ejercitan en ocasiones, deberían estar seguros de que sus niveles antioxidantes sean adecuados. La razón para esta precaución es que el entrenamiento físico incrementa el sistema de defensas antioxidantes del cuerpo, de modo tal que los atletas que se sobre exigen están preparados para lidiar con el daño tisular. Los atletas de fin de semana, quienes pueden estar sentados frente a un escritorio toda la semana, podrían no tener este sistema de defensa aumentado, y podrían ser más susceptibles al daño tisular.

11. RECOMENDACIONES

Si bien existen datos que documentan que los antioxidantes reducen la peroxidación de lípidos, sigue siendo incierto que cantidades se necesitan exactamente para tener un efecto benéfico.

Si bien la vitamina C y el beta caroteno, actúan como antioxidantes a niveles fisiológicos; a niveles farmacológicos pueden tener efecto pro-oxidante. La vitamina C también incrementa la absorción de hierro, y tomar megadosis de vitamina C puede causar una sobrecarga de hierro que podrá aumentar el riesgo de ataque cardíaco. Además, hay evidencia que los suplementos de vitamina C (500 mg) podrían bajar los niveles de B12, afectando adversamente su disponibilidad.

Altas dosis de vitamina E (mas de 600 mg) pueden intervenir con la absorción de vitamina A y K, mientras que altas dosis de vitamina A (50000 UI/d) pueden ser tóxicas. Entre 1 a 5 mg de Selenio por día por un periodo extenso poseen efecto negativo.

En general se recomienda que cantidades adecuadas de antioxidantes sean obtenidas de los alimentos, y los atletas, además, tomen suplementos de antioxidantes que no sobrepasen sus requerimientos.

12. DAÑO PRODUCIDO EN EL MÚSCULO POR EL EJERCICIO

Los cambios de la estructura muscular se siguen de una respuesta inflamatoria que es reparada habitualmente, pero aunque cuando el ejercicio se mantiene y no se instauran las terapias reparadoras pertinentes, conducen a rabdomiolisis. Inicialmente los focos de daño estructural se localizan en las microfibrillas y en el citoesqueleto.

Este estado de rabdomiolisis se acompaña de una liberación de enzimas musculares, aumento de mioglobina y de mioglobulina. Si a este estado se añade cierto grado de deshidratación aumenta el riesgo y las consecuencias de la rabdomiolisis. Además se observa cierto grado de desestructuración celular en las células dañadas con una degradación de los lípidos y proteínas estructurales.

Tanto las fibras rápidas como las lentas se ven afectadas por el daño muscular predominando en el hombre el daño en las fibras de tipo II.

Se han postulado diferentes hipótesis para explicar el daño muscular inducido por el ejercicio y las consecuencias del mismo, entre otros se ha implicado el estrés mecánico, el estrés metabólico y las alteraciones en la microcirculación. Además de cambios secundarios, donde se incluyen los producidos por los radicales libres

Las elevaciones de enzimas del músculo como la lactato-deshidrogenasa y la creatinkinasa (CK) en el plasma durante la actividad física son usados como indicadores del daño muscular. Así lo recogen autores como Manzana y Rodees, citados por Clarkson *et al.* (1992) que encontraron niveles de CK significativamente elevados en corredores de maratón 24 horas después de una maratón. Schwane *et al.*, citado por Clarkson *et al.* (2000), hicieron lo propio con sujetos no entrenados realizando una prueba de 45 minutos encontrando un aumento significativo de la CK a las 24 horas de la prueba.

El cuerpo contiene un sistema de defensa de antioxidantes detallado que depende del aporte dietético de vitaminas y minerales y la producción endógena de compuestos como la glutatión y diferentes enzimas como las catalasas.

Pues bien, diferentes componentes del sistema defensivo contra los radicales libres aumentan en los tejidos tras la realización de ejercicio, llevado a cabo regularmente. En este sentido, varios autores han comunicado que el entrenamiento promueve un incremento de la actividad enzimática antioxidante muscular. Sin embargo, no está aclarado cuánta es la duración e intensidad óptimas de ejercicio que conducen a la máxima estimulación de estas enzimas.

Existen estudios que afirman que el entrenamiento induce la producción de enzimas como la glutathion peroxidasa, superóxido dismutasa y catalasa¹². En este sentido Liu *et al*; citado por Jennifer, M *et al* (2001) encuentra en maratonianos un aumento a la resistencia a la oxidación de lipoproteínas de baja densidad y un aumento del glutathion peroxidasa en el plasma hasta 4 días después de una maratón. R. Child *et al*, citado por Jennifer, M *et al*. (2001) encontraron aumentos en la capacidad antioxidante de atletas con un aumento en plasma de CK y ácido úrico después de 70 contracciones excéntricas máximas voluntarias con el extensor de la rodilla. Mismos resultados fueron encontrados por Alessio ¹³ en contracciones isométricas y en ejercicios aeróbicos.

Algunos autores hablan que este aumento de la capacidad antioxidante depende del tipo de fibra, siendo las fibras lentas las que mayores niveles de glutathion y catalasas alcanzan tras el ejercicio (F. Tessier *et al*) citado por Jennifer, M (2001). Estos resultados sugieren que la glutathion peroxidasa puede aumentar como respuesta compensatoria a la oxidación producida por el ejercicio, funcionando como un marcador de la sensibilidad oxidativa en el músculo.

También, después del ejercicio se ha observado aumento plasmático de tocoferol y ácido ascórbico, sustancias ya comentadas por su potencial antioxidante.

Gleeson *et al.* (2000), informó que la concentración del plasma de ácido ascórbico aumentó de 52.7 mmol/L a 67.0 mmol/L inmediatamente después de una carrera de 21 km. Sin embargo después de la carrera las concentraciones de ácido ascórbico disminuyeron al 20% por debajo de los valores antes del ejercicio. Hay estudios que encontraron aumentada la concentración de vitamina E después de una prueba de ejercicio graduado realizada a esquiadores de larga distancia.

La vitamina E es el mayor antioxidante liposoluble que se encuentra en las membranas celulares. Su principal función es proteger a dichas membranas contra la peroxidación lipídica actuando directamente sobre los radicales del oxígeno, incluso contra el oxígeno singlete, y contra radicales superóxidos. La vitamina C actúa recíprocamente con la vitamina E regenerando el radical tocoferol formado.

El ejercicio parece perturbar el balance del sistema defensivo antioxidante, pero cuando la fracción antioxidante se ve comprometida aumenta la susceptibilidad al daño muscular. Sin embargo, parece que el ejercicio regular, mantenido y moderado tan sólo es suficiente para mantener el sistema defensivo antioxidante. Además hay evidencias de que con un entrenamiento progresivo en la potencia aeróbica se produce un aumento de este sistema de defensa.

13. REQUERIMIENTOS DE VITAMINA E EN DEPORTISTAS

La actividad física realizada de manera intensa, lleva al deportista de élite a mantener un equilibrio muy inestable entre demandas e ingresos en macro y micronutrientes. Un deportista de alto nivel entrena una media diaria de cuatro horas, lo que supone un alto requerimiento nutricional. Todo ello ha llevado a la práctica sistemática, exenta de rigor científico, de la suplementación en deportistas de su alimentación diaria con preparados poli vitamínicos.

La aplicación de las necesidades teóricas en los diversos nutrientes a un colectivo tan especial no tiene tampoco un adecuado rigor, ya que dichas necesidades teóricas se basan en las recomendaciones nutricionales que consisten en aplicar las necesidades promedio más dos desviaciones estándar, a lo que se agrega una cantidad extra como margen de seguridad, lo cual es muy poco preciso.

Sabemos que la necesidad de un nutriente es la expresión numérica de la cantidad que un individuo dado, en un momento determinado, y bajo unas condiciones específicas necesita para mantener un estado nutricional, de salud y de forma física adecuado.

En concreto, al caso que no referimos, es decir la vitamina E, las necesidades deben expresarse en función de la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados. La relación tocoferol/P.U.F.A. debe ser mayor de 0,79, por lo que un deportista que consuma 60 mg de ácidos

grasos poliinsaturados precisaría una cantidad de vitamina E de unos 35mg diarios.

Algunos investigadores han observado una relación inversamente proporcional entre la concentración de vitamina E en plasma y el porcentaje de fibras I del músculo. Esta relación puede indicar que personas físicamente activas con un porcentaje alto en fibras de tipo I puedan tener un requisito mayor de vitamina E en relación con aquellos que tengan más porcentaje de fibras tipo II

También se ha observado por parte de estos mismos investigadores que una deficiencia en vitamina E aumenta los daños producidos por los radicales libres durante el ejercicio en ratas, existiendo un agotamiento prematuro (40% menos de la capacidad normal). Además se ha encontrado una fragilidad mayor de las membranas del lisosoma.

Hasta ahora se ha analizado cuáles son los problemas que causan los radicales libres producidos por el ejercicio, y cómo influye éste en el sistema de defensa antioxidante del organismo humano, aumentándolo. Ahora bien, ¿Será mayor el aumento de las defensas endógenas producidas por el entrenamiento que la creación de radicales libres, o será al contrario?, y si esto es así, sabiendo que la vitamina E tiene un gran poder antioxidante, ¿qué efectos tendrá un suplemento de vitamina E en el rendimiento de los deportistas; servirá ésta para paliar los problemas ocasionados por el ejercicio intenso.

Estas y otras interrogantes empezaron a tener respuestas ya cuando Sephard *et al.* (1974), realizó el primer estudio de suplementación de esta vitamina en deportistas, encontrando diferencias significativas en cuanto a su rendimiento físico tras suplementar al grupo de investigación con 1.000 mg de I-tocoferol.

Kobayashi, citado por Sen, C *et al.* (1974), comunicó unos estudios experimentales en los que se constataba una mejora en el tiempo invertido en recorrer una distancia determinada tras la suplementación con vitamina E. Sin embargo, no parecían modificarse de manera significativa ni el costo energético ni la recuperación de la frecuencia cardíaca.

Posteriormente, otros trabajos no han confirmado este supuesto efecto. Lawrence *et al.*; citado por Sen, C. *et al.* (1975), en un magnífico estudio, dividieron a 48 nadadores bien entrenados en un grupo experimental y otro grupo tratado con placebo. El grupo experimental recibió 800 mg. de I-tocoferol durante 6 meses, realizándose pruebas de resistencia aeróbica en los meses 1, 2, 5 y 6 de suplementación. Como resultado final no observó diferencias significativas entre ambos grupos.

Hoy en día los estudios han avanzado mucho y aunque se tiene algunas evidencias sobre la vitamina E y sus beneficios en el deporte todavía hay controversias entre unas investigaciones y otras.

Recientemente, Meydani et al. (1997), examinaron los efectos de la suplementación en la dieta de vitamina E con la concentración de ésta en el músculo esquelético. Los sujetos recibieron 800 mg de I-tocoferol durante 30 días. La concentración en el plasma de I-tocoferol aumentó en un 300%. Biopsias realizadas a músculos sometidos a una suplementación parecida a la anterior mostraron un aumento del 53%.

Para probar los efectos de la vitamina E en la peroxidación de los lípidos por el ejercicio, Dillard et al, citado por Priscilla M (1978), administró 1200 IU de d-tocoferol a los sujetos por un periodo de tiempo de 2 semanas y observó una reducción significativa en el pentano expirado en reposo y durante el ejercicio. Sumida et al realizó una prueba de ciclismo progresivo hasta el agotamiento, donde los sujetos ingirieron 300 mg de vitamina E durante 4 semanas. Se encontraron valores más bajos de la enzima del músculo B-glucoronidasa y transaminasa de oxalato glutámico en las mitocondrias, con lo que se concluyó que la vitamina E era eficaz disminuyendo la peroxidación de los lípidos. Sin embargo, se sabe bien que repitiendo un ejercicio que causa daños musculares, existe una adaptación rápida tal que estos marcadores del daño muscular disminuyen en la segunda prueba, con lo que puede que esta disminución de la peroxidación encontrada sea producida por la adaptación al ejercicio.

En unos de los pocos estudios de investigación realizados a largo plazo, Rokitzki *et al.* (1994), realizaron una prueba a ciclistas a los que les dio 300 mg de d-tocoferol, suministrándoles a otro grupo un placebo durante 5 meses. Los resultados obtenidos mostraron una menor concentración en plasma de MDA y CK que en el grupo placebo. Los autores sugirieron que los hallazgos indican un efecto protector de la vitamina E durante el estrés oxidativo producido por el ejercicio.

Varios estudios han realizado diversas investigaciones sobre los efectos de la vitamina E durante el ejercicio y no han encontrado efectos beneficiosos cuando el ejercicio que realizaban era sobre la capacidad aeróbica, es decir no superaban el umbral anaeróbico.

En cambio cuando los ejercicios a realizar requerían esfuerzos máximos o muy intensos, es decir sobrepasando el umbral anaeróbico, si se ha comprobado el papel protector de esta vitamina.

Existen otros estudios que afirman que cuando se produce un ejercicio excéntrico continuado se produce una menor oxidación por parte de los radicales libres, como indica el ahorro de ácidos grasos y la disminución por orina de TBARS.

Uno de los puntos donde la mayoría de los investigadores están de acuerdo es en la mejora en la capacidad antioxidante por el suplemento de vitamina E durante ejercicios realizados en altura. Schnass y Pabst, encontraron una disminución del pentano expirado después de una subida de alta montaña en sujetos que habían

tomado un suplemento de 400 mg de vitamina E durante 10 semanas. Resultados parecidos encontró Chao et al; citado por William J Evans (2000), cuando le suministró un suplemento de 440 mg de vitamina E y 500 mg de vitamina C a un grupo de Marineros americanos durante un entrenamiento de 2 semanas en alta montaña.

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Las personas con retraso mental presentan un marcado desequilibrio entre las fuerzas pro y anti-oxidantes que resulta en un mayor estrés oxidativo cuando se comparan con controles sanos ajustados a sexo, edad e índice de masa corporal (Coyle 2000; Ilhan *et al.* 2004; Pastore *et al.* 2003).

Afortunadamente cada vez son más las personas con discapacidad que realizan ejercicio físico no sólo para promocionar su salud e integración social. También con fines agonísticos o competitivos, existiendo campeonatos tanto nacionales como internacionales en los que los deportistas españoles obtienen unos excelentes resultados. En este sentido merece ser destacado que el deporte de alto rendimiento, por sus mayores exigencias físicas y psicológicas, se ha asociado a un mayor daño oxidativo (Gambelunghe *et al.* 2001).

Sea como fuere, el exceso de radicales libres, y muy especialmente de radicales hidroxilos, supondrá un mayor ataque a las biomacromoléculas, lo que se podrá objetivar mediante la determinación de productos derivados de la oxidación de lípidos (malondialdehído [MDA] y lipoproteínas de baja densidad oxidadas [ox-LDL]), proteínas (grupos carbonilos y productos avanzados de la oxidación de proteínas [PAOP]) y del propio DNA (8-hidroxideoxiguanosina [8OHdG]).

Todo esto es de gran interés ya que se ha relacionado al daño oxidativo con el mecanismo fisiopatológico de otros procesos de enorme prevalencia entre personas con retraso mental como el envejecimiento precoz, neurodegeneración, procesos oncológicos, inmunodeficiencia, entre otros (Carratelli *et al.* 2001; Hill *et al.* 2003).

Por si esto fuera poco, en una reciente revisión, Atalay *et al.* (2006) han referido que el daño oxidativo también condicionaría el rendimiento deportivo. Este último hallazgo parece de gran importancia ya que sería la consecuencia que más a corto plazo podrían reconocer el deportista y su entorno.

Entre éstas destacan no solo una disminución de la capacidad de recuperación del deportista a sus cargas de trabajo, sino también cierta predisposición al padecimiento de lesiones relacionadas con la actividad física, lo que podría erosionar la imagen saludable del deporte (Vecchiet *et al.* 2003).

En este sentido, las lesiones osteomusculares en general, y las micro-roturas musculares en particular, presentan una gran prevalencia entre los deportistas que participan en eventos de Special Olympics como avanzaron recientemente Mooar *et al.* (2002). Asimismo autores como Batts *et al.* (1998) refieren como frecuentes las crisis asmáticas que recientemente se han relacionado desde un punto de vista fisiopatológico con el daño oxidativo. Y en esta misma línea, Nieman (2000) refiere una alta tasa de infecciones en los

deportistas con discapacidad intelectual lo que podría estar relacionado, al menos en parte, con la inmunodeficiencia asociada al daño oxidativo.

Sea como fuere, parece evidente que hay que trabajar por corregir esta tendencia negativa ya que la competición deportiva conlleva una serie de mejoras tanto fisiológicas como psicosociales de gran trascendencia para las personas con discapacidad intelectual que participan en las mismas (Birrer 2004; Dykens y Cohen, 1996).

Así las cosas, autores como Gleeson y Bishop (2000) ya avanzaron en una interesante revisión la necesidad de diseñar estrategias basadas en la administración de suplementos nutricionales de naturaleza antioxidante, para prevenir los problemas anteriormente referidos. Sin embargo, hasta la fecha, escasa atención ha recibido este asunto en la literatura especializada. Por consiguiente futuros estudios son necesarios no solo para confirmar los datos sugeridos por Gleeson y Bishop (2000). También para que en caso afirmativo, se puedan establecer que tipo de suplemento y sus dosis óptimas para poder así garantizar su reproducibilidad por todos los equipos multidisciplinarios que trabajan con estos deportistas. A partir de trabajos realizados en deportistas sin discapacidad se deduce el buen comportamiento de los suplementos de vitaminas C y E (Shafat *et al.* 2004).

Actualmente se acepta que la actividad física regular de tipo aeróbico e intensidad ligera-moderada mejora las defensas antioxidantes en la población general (Elosua *et al.* 2003). Por el contrario, el ejercicio máximo o extenuante podría aumentar el daño oxidativo (Aguilo *et al.* 2005). Sin embargo, escasa atención se ha prestado al estudio del equilibrio redox en poblaciones con discapacidad en general y con el retraso mental en particular.

El estudio, ha abierto a través de los últimos años, una línea de investigación sobre este novedoso asunto que, hasta la fecha, ha permitido poner de manifiesto como un programa de actividad física regular de 12 semanas mejora el metabolismo redox de adolescentes varones con trisomía 21. Concretamente, lo hace a expensas de un aumento significativo de la actividad de enzimas antioxidantes eritrocitarias como la glutatión peroxidasa (GPx, E.C. 1.11.1.9), glutatión reductasa (GR, E.C. 1.6.4.2) e incluso de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH, E.C. 1.1.1.49), responsable del mantenimiento del pool de NADPH que a su vez desempeña un papel fundamental en la actividad antioxidante de GPx y GR (Ordoñez *et al.* 2005; Ordoñez *et al.* 2006b; Ordoñez *et al.* 2006c).

Más recientemente hemos publicado una mejora significativa de estas defensas antioxidantes, tanto enzimáticas como no enzimáticas, en deportistas de alto nivel con retraso mental tras completar un protocolo de intervención mixto basado en actividad física y suplementos antioxidantes (vitaminas C y E) (Ordoñez *et al.* 2008a; Ordoñez *et al.* 2008b).

Sin embargo hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio que confirme que este aumento de las defensas antioxidantes sea suficiente como para reducir los niveles de productos derivado de la oxidación de biomacromoléculas (lípidos, proteínas y ADN) en personas con retraso mental. Máxime si tenemos en cuenta la duración de sólo 6 semanas de nuestro protocolo de intervención. Por consiguiente futuros estudios en esta línea de trabajo serían necesarios, especialmente entre deportistas del alto nivel, que se someten a unas mayores exigencias físicas y psíquicas (Birrer, 2004).

Para terminar con esta línea argumental, aunque el equipo sanitario esté actualmente familiarizado con el desarrollo de técnicas de laboratorio (por ejemplo la cromatografía líquida de alta resolución [HPLC]), se deduce que el proceso es complejo, y que exige unos recursos materiales así como un personal entrenado que no está al alcance de todos los que trabajan con estos grupos poblacionales. Por consiguiente es igualmente necesario identificar biomarcadores que permitieran predecir el comportamiento de los productos derivados de la oxidación de biomacromoléculas cuya determinación fuese más económica, sencilla, rápida y menos invasiva. En este sentido, parámetros cineantropométricos como los índices de distribución de masa grasa, parecen de especial interés tal y como refirieron diversos autores (Ordoñez *et al.* 2007; Weinbrenner *et al.* 2006).

El grupo de investigación, mantiene abierta desde hace años una línea de investigación sobre la influencia del ejercicio físico en la promoción de la salud de personas con discapacidad intelectual como son las que presentan trisomía 21.

Estos hallazgos serían de gran interés para este grupo poblacional no sólo en lo que respecta a su salud sino también en lo relativo al propio rendimiento deportivo. Y en este sentido, quedaría justificada la buena acogida de los trabajos del grupo, en revistas de la especialidad como British Journal of Sports Medicine, Clinical Journal of Sports Medicine, Atherosclerosis, European Journal of Clinical Investigation, Medicine and Sciences in Sports and Exercise, Medicina Clínica, Research on Developmental Disabilities, Down Syndrome Research Practice, entre otras. Así como en congresos tanto nacionales como internacionales.

A partir de los datos obtenidos en la revisión actualizada de la literatura, se plantea como hipótesis de trabajo la estrategia basada en que la administración de suplementos antioxidantes y actividad física de tipo aeróbica reducirá el daño oxidativo de deportistas de alto nivel con discapacidad intelectual que forman parte de equipos nacionales españoles.

Para contrastar la hipótesis de trabajo, se diseña el presente proyecto que se plantea como objetivos:

1. Valorar, analizar e interpretar los niveles de productos derivados de la oxidación de lípidos (malondialdehído [MDA] y lipoproteínas de baja densidad oxidadas [oxLDL]), proteínas (grupos carbonilo) y ADN (8-hidroxi-deoxiguanosina [8OHdG]) de deportistas con discapacidad intelectual de la selección nacional Española que compite a nivel internacional tras someterse a una estrategia basada en el consumo de suplementos antioxidantes y en ejercicio físico de tipo aeróbico e intensidad ligera-moderada en ayunas.
- 2- Valorar, analizar e interpretar las modificaciones en la composición corporal (porcentaje de masa grasa e índices de distribución de masa grasa) de deportistas con discapacidad intelectual de la selección nacional Española que compite a nivel internacional tras someterse a una estrategia basada en el consumo de suplementos antioxidantes y en ejercicio físico de tipo aeróbico e intensidad ligera-moderada en ayunas.
- 3- Valorar, analizar e interpretar las modificaciones en el perfil lipídico y glucídico séricos de deportistas con discapacidad intelectual de la selección nacional Española que compite a nivel internacional tras someterse a una estrategia basada en el consumo de suplementos antioxidantes y en ejercicio físico de tipo aeróbico e intensidad ligera-moderada en ayunas.

4- Determinar la significación estadística de posibles asociaciones entre las variables anteriormente referidas con vistas a dar a conocer potenciales biomarcadores del daño oxidativo cuya determinación resulte más rápida, sencilla y menos invasiva, facilitándose el seguimiento médico-deportivo de estos deportistas.

III. MATERIAL Y MÉTODO

En el estudio participaron 60 jóvenes (rango de edad de 18-30 años) deportistas varones de alto nivel con discapacidad intelectual, federados en la Federación Española de Deportes para Discapacitados Intelectuales (FEDDI) y de su filial andaluza (FADEMPS) que compiten en eventos nacionales e internacionales.

Para homogeneizar el grupo objeto de estudio, además de presentar un Cociente Intelectual similar (IQ 60-69), todos ellos realizan programas de entrenamiento con 3 sesiones semana y 2 horas cada una de ellas. Asimismo, como otros criterios de selección se contemplaron, que ninguno de los participantes haya tomado suplementos nutricionales ni medicación en los últimos 6 meses ni durante la experiencia, ni presente hábitos tóxicos (alcohol y/o tabaco).

Merece ser destacado que el tamaño muestral previsto ($n=60$) es similar al de aquellos trabajos sobre personas con retraso mental disponibles en la literatura con mayor serie (Muchota *et al.* 2001; Pastore *et al.* 2003).

Los 60 deportistas varones con discapacidad intelectual pertenecientes a las selecciones nacionales se dividieron aleatoriamente en uno de los siguientes grupos:

1- Grupo A ($n=45$): Desarrollaron un protocolo de intervención de 6 semanas basado en la administración de suplementos antioxidantes (1g ácido ascórbico y 400 UI de α -tocoferol en monodosis, 6 veces/semana) así como 3 sesiones/semana de 45-60 minutos de

ejercicio aeróbico a intensidad ligera-moderada tras un ayuno nocturno de 10-12 horas (antes de desayunar).

2- Grupo B (n=15): El grupo control lo formaron 15 deportistas ajustados a sexo, edad, índice de masa corporal y nivel de discapacidad que no desarrollaron nuestro protocolo.

Antes de iniciar la experiencia se sometieron a todos los participantes a un reconocimiento médico-deportivo de aptitud para asegurar una práctica segura y saludable. Se prestó especial atención a descartar la presencia de cualquier patología cardiovascular (fundamentalmente cardiopatías congénitas [Pastore *et al.* 2002]), metabólica y ortopédica (fundamentalmente inestabilidad atlo-axoidea [Pueschel 1998]). Asimismo se realizó un estudio ecocardiográfico pre y post-test para determinar posibles cambios en el grosor de la pared miocárdica así como de las propias cavidades. Para evitar sesgos atribuibles a diferencias nutricionales ya sean cuantitativas y/o cualitativas, se realizaron encuestas nutricionales de 3 días por parte de los padres y/o tutores de los participantes.

Desde un punto de vista bioético, el proyecto se atuvo escrupulosamente a lo dispuesto en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, habiendo sido aprobado por un Comité de Ética Institucional. En esta misma línea, antes de iniciar la experiencia, se celebró una sesión informativa con los padres y tutores de los futuros participantes para detallarles razonadamente los objetivos y demás aspectos básicos del presente proyecto. Asimismo se diseñó

un modelo de consentimiento informado que fue firmado por parte de los padres o tutores de cada participante.

1. Protocolo de intervención basado en actividad física y suplementación antioxidante

Un equipo multidisciplinar (médicos especialistas en medicina de la educación física y el deporte, licenciados en ciencias de la actividad física y el deporte, entre otros) fue el encargado de diseñar el protocolo de intervención de 6 semanas de duración basado en la administración de suplementos antioxidantes y la realización de 3 sesiones/semana de actividad física de tipo aeróbico e intensidad ligera-moderada tras un ayuno nocturno de 10-12 horas.

La administración diaria matinal de suplementos nutricionales antioxidantes se desarrolló a razón de 1g ácido ascórbico y 400 UI de α -tocoferol durante todos los días que duró la experiencia. La combinación de ambos antioxidantes y las dosis previstas en el proyecto deducen de las recomendaciones extraídas al revisar la bibliografía especializada (Bloomer *et al.* 2006; Carek *et al.* 2002; Shafat *et al.* 2004).

Tras 10-12 horas de ayuno nocturno se realizaron sesiones de entrenamiento de tipo aeróbico e intensidad ligera-moderada habida cuenta que ese horario conlleva una mayor utilización de las grasas como sustrato bioenergético (Bennard y Doucet, 2006).

Este hecho es de gran interés ya que los problemas de obesidad y sobrepeso alcanzarían incluso a los deportistas de alto nivel con retraso mental, tal y como publicaron recientemente Harris *et al.* (2003).

En concreto se desarrollaron 3 sesiones/semana, estructuradas en calentamiento (10 min), parte principal (30-40 min, a una intensidad del 60-65% de la frecuencia cardiaca máxima teórica según la ecuación propuesta por Fernhall *et al.* (2001) para personas con retraso mental $FC_{max} = 194.5 - [0.56 \times \text{edad en años}]$) y vuelta a la calma (10 min). El hecho de contar con un grupo de trabajo multidisciplinar fue de especial interés a la hora de seleccionar los contenidos previstos para la parte principal de cada sesión con vistas a que además de efectivos, sean amenos y se eviten abandonos. Asimismo debieron ser seguros para evitar posibles lesiones que erosionen la imagen saludable del deporte en nuestra sociedad.

En este sentido, para constatar que la intensidad a la que se esta desarrollando la parte principal de cada una de las sesiones de trabajo es la deseada, se utilizaron aleatoriamente cardiofrecuenciómetros polar (Sport Tester PE3000) que nos ofrecieron los datos en tiempo real por telemetría de los participantes.

En este sentido, para constatar que la intensidad a la que se esta desarrollando la parte principal de cada una de las sesiones de trabajo es la deseada, se utilizaron aleatoriamente cardiofrecuenciómetros polar (Sport Tester PE3000) que nos ofrecieron los datos en tiempo real por telemetría de los participantes.

Para no alterar sus programaciones de entrenamiento habituales, se preconizó ir incrementando progresivamente el tiempo dedicado a la parte principal así como la intensidad de trabajo (a razón de 10 minutos y un 5% respectivamente cada 3 semanas) a medida que avanzó el programa (American College Sports Medicine, 1995).

Para evitar sesgos atribuibles a diferencias en los hábitos nutricionales, ya sea cuantitativa como cualitativamente, se realizaron encuestas nutricionales de 3 días a las 0, 3 y 6 semanas de la experiencia.

2. Variables objeto de estudio

Las variables a evaluar comprenden:

A. Parámetros plasmáticos: productos derivados de la oxidación de biomacromoléculas y bioquímica básica.

Setenta y dos horas antes del inicio del protocolo de intervención y 72-h después de completar el mismo se obtuvieron muestras de sangre venosa antecubital, tras un ayuno de 10-12 horas, siguiendo escrupulosamente los principios recogidos en la Declaración de Helsinki sobre investigación biomédica en humanos de la Asociación Médica Mundial (2004).

La muestra de sangre total se centrifugó a 3000 rpm durante 20 minutos separando el plasma que se conservó a -80º hasta su análisis (MDA, grupos carbonilos, 8-hidroxi-2desoxiguanosina, bioquímica).

En cualquier caso, la determinación de las distintas variables a partir de una muestra de sangre es de especial interés tanto en investigación experimental como humana ya que puede reflejar la situación del balance redox en otros tejidos además de tratarse de una técnica mínimamente invasiva.

a) Productos derivados de la lipoperoxidación: Malondialdehído (MDA)

El análisis del MDA libre plasmático, más complejo aunque más preciso, se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de pares iónicos. El sistema cromatográfico consta básicamente de un sistema de bombeo Hewlett Packard serie 1050 junto con inyector manual Rheodyne 7125 (Berkeley, CA, USA). La columna utilizada fue una columna de fase inversa de octadecilsilano (c18) junto con una fase móvil constituida por una solución acuosa de bromuro de hexadeciltrimetilamonio 3 mM en tampón fosfato 10–2, pH 8.9, junto con acetonitrilo diluido al 20%, a un flujo de 1 ml/minuto. La detección del compuesto después de su elución del sistema cromatográfico se realizó por espectrofotometría ultravioleta a 267 nm de longitud de onda utilizando para tal fin un espectrofotómetro UV/visible Hewlett Packard serie 1050 (Largilliere and Melancon, 1998).

Los niveles de lipoproteína de baja densidad oxidadas (oxLDL) se determinaron mediante inmunoensayo competitivo utilizando el anticuerpo monoclonal específico 4E6 marcado con biotina proporcionado por la casa Mercodia AB (Sweeden) de acuerdo con el método propuesto por Karen *et al.* (2003).

b) Recogida productos derivados de la oxidación del DNA: 8-hidroxideoxiguanosina (8OHdG)

Se obtuvieron muestras de orina de 50 ml de cada uno de los participantes que se conservaron a -20º hasta su análisis en el laboratorio. Merece ser destacado que el 8OHdG permanece estable durante al menos un año si la muestra de orina se conserva a -20º. La determinación urinaria de 8-hidroxi-2desoxiguanosina se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando un detector electroquímico de acuerdo con el método propuesto por Tagesson *et al.* (1992).

c) Bioquímica básica

El perfil lipídico sérico (colesterol total; colesterol-LDL; colesterol-HDL; ratio colesterol-total/colesterol-HDL; triglicéridos) y glucemia basal de los participantes se determinó por procedimientos habituales de laboratorio.

B. Parámetros urinarios: Para la determinación de su concentración urinaria, y con vistas a compensar posibles diferencias de flujo, se ajustó a una densidad de 1.022 tal y como avanzaron recientemente Carstesen *et al.* (1999). Con anterioridad se había recurrido a ajustes a través de la excreción de creatina pero esta opción ha perdido su validez por las enormes diferencias intra- e inter-dividuales, además de por estar altamente influenciada por el consumo de proteínas, el nivel de masa muscular, entre otros factores (Boeninger, 1993; Miwa *et al.* 2004).

C. Parámetros cineantropométricos: porcentaje de masa grasa e índices de distribución de masa grasa.

El estudio antropométrico se realizó en una habitación bien iluminada, sin ruidos, con una temperatura y ventilación adecuada, con la presencia del sujeto a estudiar, un monitor, el investigador-antropometrista y un colaborador de éste. Igualmente se realizó a primera hora de la mañana para evitar variaciones de talla y peso a lo largo del día (Esparza *et al.* 1993).

El porcentaje de masa grasa corporal se obtuvo recurriendo a un método fácilmente transportable, rápido, sencillo y no invasivo como la impedanciometría bioeléctrica (TBF-612, Tanita). Para evitar sesgos el participante no habría tomado bebidas estimulantes ni habría tomado parte en actividad física alguna esa misma mañana.

De igual modo se le invitó a que orine justo antes de iniciar la prueba. Respecto a los índices de distribución de masa grasa (perímetro de la cintura, perímetro de la cadera e índice cintura/cadera) conviene precisar que las mediciones de cintura y cadera se hicieron con el sujeto en bipedestación siendo necesaria la participación de un colaborador para mantener la cinta por el lado opuesto al de la lectura. Finalmente el índice de masa corporal se determinó de acuerdo con la ecuación: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla (m)}^2$. Para todo ello utilizamos un tallímetro y cinta antropométrica (Berfer) y balanza (Tanita). Para evitar sesgos, las mediciones cineantropométricas fueron realizadas por el mismo investigador-antropometrista.

En cuanto a la temporalización en la toma de variables, se realizaron dos determinaciones (pre- y post-test) de los parámetros objeto de estudio en el presente proyecto:

- A. La primera se realizó 72-horas antes de iniciar la aplicación del protocolo (pre-test)
- B. La segunda 72 h después de finalizar la aplicación del mismo (post-test).

3. Tratamiento estadístico de los resultados:

Los resultados se presentaron como media \pm desviación estándar e intervalo de confianza al 95% (IC95%), utilizándose los correspondientes test estadísticos para comparación de medias (test de la t de Student para datos apareados) y para establecer la fuerza de asociación entre variables ensayadas (coeficiente “r” de correlación de Pearson) según proceda. Tanto en un caso como en otro, el nivel de significación se situó en un valor de $p < 0.05$. Para todo ello se recurrió al software SPSS Versión 11.0 para Mac OS.

IV. RESULTADOS

En lo que a las variables cine-antropométricas se refiere, el porcentaje de masa grasa se redujo de manera significativa en deportistas de alto rendimiento con discapacidad intelectual tras completar un protocolo mixto de intervención basado en ejercicio y suplementos antioxidantes (32.1 ± 2.8 vs. 29.7 ± 2.1 ; $p= 0.0218$).

En esta misma línea, los índices de distribución de masa grasa en deportistas de alto rendimiento con discapacidad intelectual antes y después de someterse a un protocolo mixto de intervención basado en ejercicio y suplementos antioxidantes ($n=45$) se resumen en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1: Índices de adiposidad en deportistas de alto rendimiento con discapacidad intelectual en condiciones basales ($n=45$)

	Media	SD	I.C. 95%
IMC (kg/m^2)	29.33	± 1.32	[26.88- 32.94]
PC (cm)	103.44	± 3.9	[90.5 - 112.5]
PCA (cm)	107.56	± 5.2	[101.5 - 113.6]
ICC	0.96	± 0.02	[0.95 - 0.98]

Nota: IMC: Índice de masa corporal; PC: perímetro cintura; PCA: perímetro cadera; ICC: Índice cintura cadera. Resultados expresados como media, desviación estándar (SD) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Tabla 2: Índices de adiposidad en deportistas de alto rendimiento con discapacidad intelectual sometidos a un protocolo mixto de intervención basado en ejercicio y suplementos antioxidantes (n=45)

	Media	SD	I.C. 95%
IMC (kg/m ²)	27.1	± 1.1	[25.9 - 28.2]
PC (cm)	100.2	± 3.9	[90.5 - 112.5]
PCA (cm)	106.6	± 4.7	[100.9 - 110.2]
ICC	0.93	± 0.02	[0.89 - 0.95]

Nota: IMC Índice de masa corporal; PC: perímetro cintura; PCA: perímetro cadera; ICC: Índice cintura cadera. Resultados expresados como media, desviación estándar (SD) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Por otra parte, los valores pre y post-test de los lípidos séricos de deportistas de alto rendimiento sometidos a un protocolo mixto de intervención basado en ejercicio y suplementos antioxidantes (n=45) se presentan en las Tablas 3, 4 y 5.

Tabla 3: Perfil lipídico sérico en deportistas de alto rendimiento antes de someterse a un protocolo mixto de intervención basado en ejercicio y suplementos antioxidantes (n=45)

	Media	SD	I.C. al 95%
Colesterol-Total (mg/dl)	192.3	± 15.6	[167.0 - 197.5]
Colesterol-LDL (mg/dl)	121.8	± 9.5	[111.4 - 130.9]
Colesterol-HDL (mg/dl)	40.2	± 3.8	[35.6 - 45.4]
c-Total/c-HDL	4.58	± 0.08	[4.34 - 4.72]
Triglicéridos (mg/dl)	151.1	± 10.8	[140.6 - 161.6]

Nota: c-Total/c-HDL: ratio colesterol-total / colesterol-HDL. Resultados expresados como media, desviación estándar (SD) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Tabla 4: Perfil lipídico sérico en deportistas de alto rendimiento sometidos a un protocolo mixto de intervención basado en ejercicio y suplementos antioxidantes (n=45)

	Media	SD	I.C. al 95%
Colesterol-Total (mg/dl)	161.72	± 12.8	[148.6 - 174.3]
Colesterol-LDL (mg/dl)	104.26	± 8.6	[95.7 – 113.6]
Colesterol-HDL (mg/dl)	47.07	± 3.3	[44.1 - 50.4]
c-Total/c-HDL	3.43	± 0.07	[4.34 - 4.52]
Triglicéridos (mg/dl)	119.67	± 9.1	[109.1 - 130.2]

Nota: c-Total/c-HDL: ratio colesterol-total/coolesterol-HDL Resultados expresados como media, desviación estándar (SD) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

El perfil lipídico sérico mejoró de forma estadísticamente significativa tras cumplimentar el programa de intervención de tal manera que mientras colesterol-HDL subía, el resto bajaba sus concentraciones (colesterol-LDL y triglicéridos) (Tabla 5).

Tabla 5. Valoración comparativa del perfil lipídico sérico (expresado en mg/dl) en deportistas de alto rendimiento sometidos a un protocolo mixto de intervención basado en ejercicio y suplementos antioxidantes (n=45)

	Pre-test	Post-test	Valor P
Colesterol-Total	170.3 ± 6.1	156.72 ± 5.7	0.05*
Colesterol-LDL	121.8 ± 5.3	104.26 ± 4.8	0.05*
Colesterol-HDL	46.1 ± 2.1	49.06 ± 3.3	0.05*
c-Total/c-HDL	3.89 ± 0.08	3.43 ± 0.07	0.05*
Triglicéridos	142.1 ± 5.9	129.67 ± 6.6	0.05*

Nota: c-Total/c-HDL: ratio colesterol-total / colesterol-HDL; Resultados expresados a través de un pre-test y post-test en valor estadístico p; * El nivel de significación estadística se situó a un valor de p < 0.05.

Los niveles de productos derivados de la oxidación de lípidos (malondialdehído [MDA]), proteínas (grupos carbonilos) y material genético (8-hidroxideoxiguanosina [8OHdG]) antes y después de realizar el programa de intervención mixto basado en ejercicio en ayunas y suplementos antioxidantes se recogen en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6: Niveles de productos derivados de la oxidación de lípidos, proteínas y material genético en deportistas de alto rendimiento con discapacidad intelectual antes de someterse a un protocolo mixto de intervención basado en ejercicio y suplementos antioxidantes (n=45)

	Media	SD	I.C. al 95%
MDA (U/g Hb)	0.41	± 0.12	[0.39 – 0.43]
CARBONILOS (U/g Hb)	1.98	± 0.2	[1.94 – 2.02]
8OHdG (mU/g Hb)	21.3	± 2.1	[17.1 – 26.5]

Nota: MDA: Malondialdehído; Carbonilos: Grupos carbonilos; 8OHdG: 8-hidroxideoxiguanosina. Resultados expresados como media, desviación estándar (SD) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Tabla 7: Niveles de productos derivados de la oxidación de lípidos, proteínas y material genético en deportistas de alto rendimiento con discapacidad intelectual sometidos a un protocolo mixto de intervención basado en ejercicio y suplementos antioxidantes (n=45)

	Media	SD	I.C. al 95%
MDA (U/g Hb)	0.32	± 0.09	[0.32 – 0.33]
CARBONILOS (U/g Hb)	1.16	± 0.1	[1.14 – 1.18]
8OHdG (mU/g Hb)	18.8	± 1.7	[15.4 – 22.7]

Nota: MDA: Malondialdehído; Carbonilos: Grupos carbonilos; 8OHdG: 8-hidroxideoxiguanosina. Resultados expresados como media, desviación estándar (SD) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

La comparación mediante el test de la t de Student para datos apareados de los resultados obtenidos antes y después de realizar el programa de entrenamiento confirma un descenso estadísticamente significativo de los niveles de productos derivados de la oxidación de lípidos (malondialdehído [MDA]), proteínas (grupos carbonilos) y material genético (8-hidroxideoxiguanosina [8OHdG]) (Tabla 8).

Tabla 8. Valoración comparativa de los niveles de productos derivados de la oxidación de lípidos, proteínas y material genético en deportistas de alto rendimiento con discapacidad intelectual sometidos a un protocolo mixto de intervención basado en ejercicio y suplementos antioxidantes (n=45)

	Pre-test	Post-test	Valor p
MDA ($\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$)	0.41 ± 0.12	0.32 ± 0.09	0.011*
CARBONILOS (nmol/mg prot)	1.98 ± 0.2	1.16 ± 0.1	0.018*
8OHdG (nmol/l)	21.3 ± 2.1	18.8 ± 1.7	0.029*

Nota: MDA: Malondialdehído; 8-OHdG: 8-hidroxi-deoxiguanosina ajustado a una densidad de 1.022; Los resultados se expresan como la media \pm SD. * El nivel de significación estadística se situó a un valor de $p < 0.05$.

Por el contrario, en el grupo control que no realizó ningún programa de entrenamiento, la comparación mediante el test de la t de student para datos apareados de los resultados obtenidos al inicio y al final de la experiencia no presentó ninguna modificación en los parámetros objeto de estudio (Tabla 9).

Tabla 9. Valoración comparativa de los niveles de productos derivados de la oxidación de lípidos, proteínas y material genético en deportistas de alto rendimiento sometidos a un protocolo mixto de intervención basado en ejercicio y suplementos antioxidantes (n=45)

	Pre-test	Post-test	Valor p
MDA ($\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$)	0.42 ± 0.1	0.44 ± 0.09	> 0.05
CARBONILOS (nmol/mg prot)	1.96 ± 0.09	1.98 ± 0.1	> 0.05
8OHdG (nmol/l)	21.2 ± 1.2	21.3 ± 1.1	> 0.05

Nota: MDA: Malondialdehído; 8-OHdG: 8-hidroxi-deoxiguanosina ajustado a una densidad de 1.022. Los resultados se expresan como la media \pm SD. * El nivel de significación estadística se situó a un valor de $p < 0.05$.

El coeficiente de correlación de Pearson nos permitió establecer correlaciones, de naturaleza positiva, entre índices antropométricos de distribución de masa grasa y los productos derivados de la oxidación de lípidos, proteínas y material genético. Las de mayor fuerza de asociación se establecieron entre el malondialdehído (MDA) y los índices cintura/cadera y ($r=-0.39$; $p<0.05$) y masa corporal ($r=-0.39$; $p<0.05$) (Tabla 10).

Tabla 10: Asociación de variables antropométricas y productos derivados de la oxidación de lípidos, proteínas y material genético mediante el coeficiente de correlación de Pearson en deportistas de alto rendimiento sometidos a un protocolo mixto de intervención basado en ejercicio y suplementos antioxidantes

	IMC	PC	ICC
MDA	0.36*	0.35*	0.41*
CARBONILOS	0.25*	0.25*	0.27*
8OHdG	0.16*	0.18*	0.19*

Nota: IMC: Índice de masa corporal; PC: Perímetro cintura; ICC: Índice cintura/cadera. MDA: Malondialdehído; 8OHdG: 8-hidroxi-deoxiguanosina.* Estadísticamente significativo con $p < 0.05$.

VI. DISCUSIÓN

Al realizar una revisión actualizada de la literatura especializada se evidencia la escasa atención que hasta el momento actual se le ha prestado al papel de la actividad física en poblaciones con discapacidad en general y con retraso mental en particular. Y menos aún se ha centrado en el manejo clínico del deportista de alto rendimiento con discapacidad intelectual, lo que en su conjunto va a condicionar la capacidad de discusión en el presente trabajo.

En todo caso, de dicha revisión parece desprenderse que la actividad física podría llegar a representar un elemento fundamental en la promoción de la salud de la población general y de aquellas con alguna discapacidad en particular. Sin embargo, la duración, volumen e intensidad de las cargas de trabajo requeridas para conseguir tal efecto no siempre se establecen en las publicaciones con la suficiente claridad como para facilitar su reproducibilidad, lo que justificaría seguir trabajando en esta línea de investigación.

A la vista de los buenos resultados conseguidos anteriormente por un programa de ejercicio físico regular, en la composición corporal, en el perfil lipídico sérico, en la actividad de enzimas antioxidantes eritrocitarias (Ordóñez *et al.* 2006) y ahora también en los niveles de los productos derivados del daño oxidativo, podemos afirmar que cada vez son más las evidencias que sugieren que la actividad física regular puede desempeñar un rol de enorme trascendencia en la salud de las personas con retraso mental.

Como características comunes de la mayoría de programas publicados en la literatura especializada destacan su naturaleza

aeróbica, con 3 sesiones por semana a una intensidad ligera-moderada y una duración entre 45-60 minutos cada una.

Uno de los grandes avances que se ha producido en los últimos años en esta línea de trabajo ha sido la reducción de la duración de los programas de actividad física diseñados para personas con síndrome de Down, con el claro objetivo de aumentar la adhesión a los mismos y su cumplimiento por parte de los participantes.

En este sentido, hasta mediados de los 90 se describieron regímenes de entrenamiento de larga duración con los que se conseguían mejoras significativas en el perfil lipídico sérico de los participantes (Eberhard *et al.* 1993).

Monteiro *et al.* (1997) y más recientemente Varela *et al.* (2001) aplicaron a adultos varones con trisomía 21 sendos programas de tipo aeróbico de 16 semanas con tres sesiones cada una con el que no consiguieron mejoras estadísticamente significativas en los parámetros objeto de estudio, en concreto, defensas antioxidantes y capacidad aeróbica respectivamente.

Afortunadamente estos trabajos no desmotivaron al resto de grupos que trabajaba en esta línea que siguió tratando de reducir la duración de los mismos al ser ésta una de las principales causas de abandono en cualquier programa de intervención (No authors, 2001). De hecho, al revisar la literatura actualizada se comprueba que la mayoría de programas aplicados con éxito presentan una duración de

12 semanas lo que favorecerá su cumplimiento y evitará abandonos de los participantes (Ordóñez *et al.* 2007; Ordonez *et al.* 2008; Rimmer *et al.* 2004; Tsimaras *et al.* 2004).

Y hasta el momento actual éste parece ser el umbral cronológico ya que se han publicado programas de 10 (Pommering *et al.* 1994) y hasta 8 (Fisher 1986) semanas que no han conseguido mejoras estadísticamente significativas en los parámetros estudiados.

En este sentido Millar *et al.* (1993) diseñaron un programa de entrenamiento aeróbico de tan solo 10 semanas pero fue insuficiente para mejorar de una manera estadísticamente significativa la capacidad aeróbica de 14 adolescentes varones con síndrome de Down. Fisher (1986) tampoco encontró diferencias estadísticamente significativas cuando comparó el índice de masa corporal y pliegues cutáneos de mujeres adultas con retraso mental moderado que realizaron un programa de actividad física durante 8 semanas además de su terapia conductual frente a un grupo control que no realizó actividad física.

Afortunadamente nuestro protocolo de intervención mixto de sólo 6 semanas de duración consigue reducir de manera significativa el daño oxidativo de deportistas de alto rendimiento con retraso mental. En estos buenos resultados parece haber influido de manera decisiva la suplementación con antioxidantes de los participantes.

En este sentido existen diversos trabajos que sugieren la importancia de la suplementación con antioxidantes en el deporte de alto rendimiento como futbolistas (Zoppi *et al.* 2006), jugadores de baloncesto (Yilmaz *et al.* 2007), de rugby (Finaud *et al.* 2006), nadadores (Cavas and Narhan 20004), ciclistas (Bryant *et al.* 2003) entre otros. Sin embargo la práctica totalidad están centrados en deportistas sanos no encontrándose literatura sobre deportistas con discapacidad en general y con retraso mental en particular.

Antes de finalizar con este bloque de contenidos relacionados con el programa en sí, merece ser enfatizado que durante la aplicación de nuestro protocolo de intervención no se produjo lesión ni abandono alguno, lo que indicaría claramente no sólo la seguridad del mismo sino también su fácil seguimiento. Precisamente la ausencia de lesiones merece un especial énfasis ya que éstas podrían erosionar la imagen saludable del deporte favoreciendo un estilo de vida más sedentario no sólo del propio afectado sino también de su entorno más cercano tanto familiar como del grupo de iguales.

Todo ello es de especial interés, habida cuenta que la obesidad es uno de los factores de riesgo evitables más importante en lo que a morbilidad cardiovascular se refiere. Y aunque los mecanismos íntimos que subyacen a esta asociación no están del todo aclarados, parece que el aumento del estrés oxidativo podría desempeñar un papel importante en su patogenia (Keaney *et al.* 2003).

De hecho, partiendo de la clásica teoría de respuesta a la agresión como origen de la aterosclerosis, en la actualidad se acepta que la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (ox-LDL) es uno de los estímulos claves en la aparición de la placa de ateroma (Tsimikas *et al.* 2003).

Recientes estudios han demostrado que un programa de entrenamiento de tipo aeróbico e intensidad ligera-moderada conseguía mejorar de manera estadísticamente significativa las defensas antioxidantes.

Concretamente, se ha publicado un aumento significativo de la actividad de enzimas antioxidantes eritrocitarias como la glutatión peroxidasa (GPx), glutatión reductasa (GR) e incluso de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH) (Ordóñez *et al.* 2006; Ordóñez *et al.* 2007). Esta última, aunque no forma parte de las principales enzimas antioxidantes, merece especial atención en todo este proceso al ser responsable del mantenimiento del pool de NADPH que a su vez desempeña un papel fundamental en la actividad antioxidante de glutatión peroxidasa (GPx) y glutatión reductasa (GR).

Con todo cabría matizar que no vale cualquier tipo de ejercicio ya que la práctica de una actividad física máxima o extenuante se ha relacionado con un mayor daño oxidativo tanto en animales de laboratorio (Ravi-Kiran *et al.* 2004), como en trabajos en humanos (Aguilo *et al.* 2005; Tauler *et al.* 2006).

De hecho, esta base fisiopatológica lo utilizan algunos autores como explicación de los ataques de asma que aparecen durante la práctica de este tipo de esfuerzo máximo (Pennings *et al.* 1999). Y es que, aumentar de 10 a 15 veces el consumo de oxígeno en comparación con el estado de reposo implica necesariamente una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y a la sazón un mayor daño.

Profundizando en esta misma línea argumental, los recientes trabajos de Laufs *et al.* (2005) concluyen claramente que el sedentarismo compromete las defensas antioxidantes y predispone al daño oxidativo.

En cualquier caso, parece evidente que esta línea de investigación resulta de especial interés en la actualidad, ya que el daño oxidativo se ha asociado con los mecanismos fisiopatológicos de procesos de gran prevalencia en este grupo poblacional como la aterosclerosis, envejecimiento precoz, neurodegeneración, entre otros (Pastore *et al.* 2003).

Sea como fuere, aún no se ha publicado que esta mejora de las defensas antioxidantes sea suficiente como para reducir de manera significativa los niveles plasmáticos de productos derivados del daño oxidativo, lo que justificaría la necesidad de seguir trabajando en esta línea de trabajo.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo parecen confirmar que la actividad física regular reduce los niveles plasmáticos

de MDA lo que sugiere una disminución significativa de la oxidación lipídica entre los participantes.

Afortunadamente, diversos estudios experimentales avanzaron que el ejercicio regular disminuía significativamente los niveles plasmáticos de malondialdehído (MDA) y sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) lo que sugiere una reducción de la lipoperoxidación en animales con estrés oxidativo (Radak *et al.* 2001).

En humanos existe abundante literatura sobre los efectos del entrenamiento en los productos derivados de la oxidación de lípidos, tanto MDA como TBARS. Los resultados publicados por Ramel *et al.* (2004) coinciden con los nuestros al sugerir un descenso de la oxidación de lípidos con el ejercicio aeróbico de intensidad ligera-moderada. En esta misma línea, Ozcelik *et al.* (2005) describieron mejoras en los niveles plasmáticos de MDA en pacientes obesos tras un programa de entrenamiento de tipo aeróbico de 12 semanas que combinaron con una dieta hipocalórica durante todo ese tiempo. Entre los deportistas de competición también se ha descrito una mejora de la oxidación lipídica tras someterse a un programa de tipo aeróbico e intensidad ligera-moderada (Ramel *et al.* 2004).

No sólo es importante el tipo de actividad física que se desarrolla sino también la duración del programa de entrenamiento. Así las cosas, Bloomer *et al.* (2006a) no encontraron modificaciones significativas en los niveles plasmáticos de MDA tras un programa de entrenamiento de tipo aeróbico de tan solo 2 semanas de duración. En esta misma línea, un único episodio de actividad física a intensidad

moderada no modificó los niveles plasmáticos de un grupo de adultos entrenados y de otro no entrenado (Dixon *et al.* 2006).

Por el contrario la actividad física extenuante aumentó los niveles plasmáticos de MDA y TBARS entre los participantes en las mismas (Liu *et al.* 2005; Rodríguez *et al.* 2003; Sureda *et al.* 2005).

Antes de finalizar con este bloque de contenidos merece ser puntualizado que para la gran mayoría de autores consultados la determinación de MDA es más recomendable que la de TBARS entre otras razones por su mayor especificidad (Groussard *et al.* 2003). Y en esta misma línea, merece ser destacado que para evitar los posibles sesgos que las diferencias nutricionales podrían introducir en la determinación de los niveles de MDA, se realizaron encuestas nutricionales que descartaron su existencia entre los participantes en nuestro estudio.

En lo que a la oxidación de proteínas se refiere, nuestro protocolo de intervención de 6 semanas consiguió reducir de manera estadísticamente significativa los niveles plasmáticos de grupos carbonilos.

A nivel experimental diversos autores como Ogonovszky *et al.* (2005) avanzaron con anterioridad como la actividad física regular a una intensidad ligera-moderada reducía de manera estadísticamente significativa los niveles plasmáticos de los grupos carbonilos.

En lo que a humanos se refiere tanto la restricción calórica como la práctica regular de actividad física consiguen reducir los niveles plasmáticos de grupos carbonilos (Heilbronn *et al.* 2006).

En todo caso merece ser puntualizado que su programa de entrenamiento fue de 6 meses mientras nuestro protocolo de intervención tan sólo de 6 semanas lo que facilitará su cumplimiento y evitará los temidos abandonos.

Por el contrario, la realización de actividad física de manera puntual y a una intensidad extenuante incrementa el daño oxidativo de proteínas lo que se traduce en un incremento de los niveles de grupos carbonilos (Chevion *et al.* 2003). Y este daño oxidativo de las proteínas es mayor entre personas sedentarias que realizan este episodio agudo de actividad física extenuante que entre las que ya están entrenadas (Senturk *et al.* 2005).

Por último, en lo relativo a la oxidación del material genético, nuestro programa de entrenamiento ha reducido de manera significativa los niveles urinarios de 8-hidroxi-deoxiguanosina (8OHdG).

Resultados similares se han publicado a nivel experimental en los que la actividad física regular podría contribuir en la prevención de la carcinogénesis (Nakatani *et al.* 2005; Ogonovszky *et al.* 2005).

En humanos, Parise *et al.* (2005) refirieron un descenso significativo de los niveles de 8OHdG en adultos que desarrollaron un programa de actividad física regular de tipo aeróbico durante 14 semanas. Merece ser destacado que nuestro protocolo consigue mejoras muy similares aunque tan sólo ocupa 6 semanas.

En el otro extremo, Bloomer *et al.* (2005) no encontraron cambios significativos en los niveles de 8OHdG tras realizar una única sesión de entrenamiento ya sea de tipo aeróbico o anaeróbico a alta intensidad en adultos sedentarios. Y en esta misma línea tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas en jóvenes entrenados tras una única sesión de actividad física (Bloomer *et al.* 2006).

En cualquier caso la determinación de este parámetro por vía urinaria merece especial atención ya que la obtención de la muestra es no invasiva a diferencia de las determinaciones plasmáticas que exigen venopunción, lo que genera cierta animadversión no sólo por parte de los propios participantes sino incluso de los propios padres y/o tutores (Jobling *et al.* 2001).

Una vez demostrado parte de los beneficios de un protocolo de intervención mixto basado en ejercicio en ayuna y suplementos antioxidantes en deportistas de alto nivel con retraso mental, nos pareció de interés trabajar en la búsqueda de herramientas que contribuyeran a una mejora sustancial del seguimiento médico que se realiza a todas estas personas en general y a los que se sometan a este tipo de programas en particular.

Por consiguiente, la búsqueda de correlaciones estadísticamente significativas entre parámetros antropométricos y del equilibrio oxidativo:antioxidativo debe ocupar parte de nuestros esfuerzos.

Recientemente Guerrero y Rodríguez (2006) y Kokoszco *et al.* (2006) publicaron una fuerte asociación del índice de masa corporal con los niveles de malondialdehído (MDA) en población general. En esta misma línea, diversos autores (Mohn *et al.* 2005; Yilmaz *et al.* 2007; Zhu *et al.* 2006) describieron esta misma asociación a edades tempranas de la vida en jóvenes obesos con retraso mental. Asimismo, Mohn *et al.* (2005) encontraron una asociación positiva y estadísticamente negativa entre los niveles de MDA y el índice cintura/cadera en jóvenes obesos, e incluso esta asociación se mantiene cuando el grupo objeto de estudio son varones sanos con peso normal (Jang *et al.* 2003).

En esta misma línea, trabajos como el publicado por Irie *et al.* (2005) han puesto de manifiesto una importante asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de 8OHdG. Este tipo de hallazgos contribuirá a facilitar un control médico de los pacientes que participan en estos programas más sencillo, rápido, económico y no invasivo.

Por todo lo anteriormente expuesto podemos concluir que un programa de intervención mixto basado en ejercicio y suplementos antioxidantes redujo de manera significativa los niveles plasmáticos de metabolitos derivados de la oxidación de lípidos, proteínas y DNA en deportistas de alto rendimiento con discapacidad intelectual.

Finalmente y a la vista de todas estas razones, coincidimos plenamente con la práctica totalidad de autores consultados en que esta línea de trabajo necesita aún grandes esfuerzos para su consolidación y mejora, por lo que futuros estudios serán acogidos de manera entusiasta. Por un lado, por la necesidad de profundizar en este campo para conseguir programas aún más completos e integrales. Y por otro, aunque no menos importante, sería de enorme interés abrir nuevas líneas de trabajo en los que los programas de intervención se centren en otras poblaciones con alguna discapacidad.

V. CONCLUSIONES

A tenor de los resultados obtenidos tras la aplicación del programa de intervención mixto de 6 semanas basado en ejercicio físico de tipo aeróbico, intensidad ligera-moderada en ayunas y suplementación antioxidante, a jóvenes deportistas de alto rendimiento con retraso mental podemos elevar a la categoría de tesis las siguientes conclusiones:

- 1.- Que la aplicación de nuestro programa mixto redujo significativamente el nivel de los productos derivados de la oxidación de lípidos (expresado en términos de Malondialdehído [MDA]), de proteínas (expresado en términos de grupos carbonilos) y de DNA (expresado en términos de 8-hidroxi-2deoxiguanosina [8OHdG]) de los participantes
- 2.- Que nuestro programa mixto de 6 semanas también ha conseguido reducir significativamente el porcentaje de masa grasa así como los índices de distribución de masa grasa.
3. Que tras completar el programa de intervención observamos una mejora del perfil lipídico de los participantes en el grupo experimental

4. Que se han establecido correlaciones estadísticamente significativas entre las variables cineantropométricas y serohemáticas ensayadas siendo la de mayor fuerza de asociación la establecida entre el índice cintura cadera (ICC) y los niveles plasmáticos de malondialdehído (MDA)

VII. REFERENCIAS

- Abrescia P, Golino P. Free radicals and antioxidants in cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005; 3: 159-171.
- Aguilo A, Tauler P, Fuentespina E, Tur JA, Cordova A, Pons A. Antioxidant response to oxidative stress induced by exhaustive exercise. *Physiol Behav.* 2005; 84: 1-7.
- Ajmani RS, Fleg JL, Demehin AA, Wright JG, O'connor F, Heim JM, Tarien E, Rikind JM, Chevion S, Moran DS, Heled Y, Shani Y, Regev G, Abbou B, Berenshtein E, Stadtman ER, Epstein Y. Oxidative stress and hemorheological changes induced by acute treadmill exercise. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003; 28: 29-40.
- Aksoy Y, Sanal O, Metin A, Tezcan I, Ersoy F, Ogus H, Ozer N. Antioxidant enzymes in red blood cells and lymphocytes of ataxia-telangiectasia patients. *Turk J Pediatr.* 2004; 46: 204-207
- Allison DB, Gomez JE, Heshka S, Babbitt RL, Geliebter A, Kreibich K, Heymsfield SB. Decreased resting metabolic rate among persons with Down Syndrome, *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995; 19: 858-861.
- American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise, testing, and prescription. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995.
- Andriolo RB, El Dib RP, Ramos LR. Aerobic exercise training programmes for improving physical and psychosocial health in adults with Down syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 3: CD005176.

- Angelopoulou N, Matziari C, Tsimaras V, Sakadamis A, Souftas V, Mandroukas K. Bone mineral density and muscle strength in men with mental retardation (with and without Down syndrome). *Calcif Tissue Int.* 2000; 66: 176-180.
- Anyanwu EC; Ehiri JE; Kanu I. Biochemical evaluation of antioxidant function after a controlled optimum physical exercise among adolescents. *Int J Adolesc Med Health.* 2005; 17: 57-66.
- Ascensao AA; Magalhaes JF; Soares JM; Ferreira RM; Neuparth MJ; Appell HJ; Duarte JA. Cardiac mitochondrial respiratory function and oxidative stress: the role of exercise. *Int J Sports Med.* 2005; 26: 258-67
- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. 2004.
- Balic MG, Mateos EC, Blasco CG. Physical fitness of physically active and sedentary adults with Down syndrome. *Adapted Phys Activity Q.* 2000; 17: 310-321.
- Baptista F, Varela A, Sardinha LB. Bone mineral mass in males and females with and without Down syndrome. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 380-388.
- Barriguete Andreu MI, Ceballos Pozo M, Diaz Almagro MD, Perez-Calderon Russi L, Garcia Forcada L, Perez Martin A. The prevalence of juvenile obesity in 2 rural populations. An anthropometric study. *Aten Primaria.* 1999; 24: 584-588.
- Beers SL, Abramo TJ. Otitis externa review. *Pediatr Emerg Care.* 2004; 20: 250-256.
- Bocconi L, Nava S, Fogliani R, Nicolini U. Trisomy 21 is associated with hypercholesterolemia during intrauterine life. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176: 540-543.
- Boeniger MF, Lowry LK, Rosenberg J. Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993; 54: 615–27.

- Bloomer RJ, Goldfarb AH, Wideman L, McKenzie MJ, Consitt LA. Effects of acute aerobic and anaerobic exercise on blood markers of oxidative stress. *J Strength Cond Res.* 2005; 19: 276-85.
- Bloomer RJ, Goldfarb AH. Oxidative stress response to aerobic exercise: comparison of antioxidant supplements. *Med Sci Sports Exerc.* 2006; 38: 1098-105.
- Braunschweig CL, Gomez S, Sheean P, Tomey KM, Rimmer J, Heller T. Nutritional status and risk factors for chronic disease in urban-dwelling adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard.* 2004; 109: 186-193.
- Bray I, Wright DE, Davies C, Hook EB. Joint estimation of Down syndrome risk and ascertainment rates: a meta-analysis of nine published data sets. *Prenat Diagn.* 1998; 18: 9–20.
- Brooksbank BWL, Martinez M, Balazs R. Altered composition of polyunsaturated fatty acylgroups in phosphoglycerides of Down's syndrome fetal brain. *J Neurochem.* 1985; 44: 869–874.
- Bryant RJ, Ryder J, Martino P, Kim J, Craig BW. Effects of vitamin E and C supplementation either alone or in combination on exercise-induced lipid peroxidation in trained cyclists. *J Strength Cond Res.* 2003; 17: 792-800.
- Busciglio J, Yankner BA. Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome neurons in vitro. *Nature.* 1995; 378: 776.
- Byrne HK, Wilmore JH. The effects of a 20-week exercise training program on resting metabolic rate in previously sedentary, moderately obese women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2001; 11: 15-31.
- Carmeli E, Ayalon M, Barchad S, Sheklow SL, Reznick AZ. Isokinetic leg strength of institutionalized older adults with mental retardation with and without Down's syndrome. *J Strength Cond Res.* 2002; 16: 316-320.

- Carstensen U, Hou SM, Alexandrie AK, Hogstedt B, Tagesson C, Warholm M, Rannug A, Lambert B, Axmon A, Hagmar L. Influence of genetic polymorphisms of biotransformation enzymes on gene mutations, strand breaks of deoxyribonucleic acid, and micronuclei in mononuclear blood cells and urinary 8-hydroxydeoxyguanosine in potroom workers exposed to polyaromatic hydrocarbons. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25: 351–60.
- Cavas L, Tarhan L. Effects of vitamin-mineral supplementation on cardiac marker and radical scavenging enzymes, and MDA levels in young swimmers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2004; 14: 133-46.
- Cazzola R; Russo-Volpe S; Cervato G; Cestaro B. Biochemical assessments of oxidative stress, erythrocyte membrane fluidity and antioxidant status in professional soccer players and sedentary controls. *Eur J Clin Invest.* 2003; 33: 924-30
- Chaiwanichsiri D, Sanguanrungsirikul S, Suwannakul W. Poor physical fitness of adolescents with mental retardation at Rajanukul School, Bangkok. *J Med Assoc Thai.* 2000; 83: 1387-1392.
- Chang SP, Chen YH, Chang WC, Liu IM, Cheng JT. Increase of anti-oxidation by exercise in the liver of obese Zucker rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2004; 31: 506-511.
- Chevion S, Moran DS, Heled Y, Shani Y, Regev G, Abbou B, Berenshtein E, Stadtman ER, Epstein Y. Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise. *Proc Natl Acad Sci U SA.* 2003; 100: 5119-23.
- Chu NF, Rimm EB, Wang DJ, Liou HS, Shieh SM. Relationship between anthropometric variables and lipid levels among school children: The Taipei Children Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998; 22: 66-72.
- Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 637-646.

- Cooper EC, Vollaard JBN, Choueiri T, Wilson TM. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans.* 2002; 30: 280-5.
- Coyle EF. Physical activity as a metabolic stressor. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 512-20.
- de Oliveira SL, Diniz DB, Amaya-Farfan J. Carbohydrate-energy restriction may protect the rat brain against oxidative damage and improve physical performance. *Br J Nutr* 2003; 89: 89-96.
- Dillard CJ, Litov RE, Savin WM, Dumelin EE, Tappel AL. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J. Appl. Physiol.* 1978; 45: 927-932.
- Dimario FJ, Dunham B, Burleson JA, Moskovitz J, Cassidy SB. An evaluation of autonomic nervous system function in patients with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics.* 1994; 93: 76–81.
- Dixon CB, Robertson RJ, Goss FL, Timmer JM, Nagle EF, Evans RW. The effect of acute resistance exercise on serum malondialdehyde in resistance-trained and untrained collegiate men. *J Strength Cond Res.* 2006; 20:693-8.
- Donnelly LF, O'Brien KJ, Dardzinski BJ, Poe SA, Bean JA, Holland SK, Daniels SR. Using a phantom to compare MR techniques for determining the ratio of intraabdominal to subcutaneous adipose tissue. *Am J Roentgenol.* 2003; 180: 993-98.
- Draheim CC, Williams DP, McCubbin JA. Prevalence of physical inactivity and recommended physical activity in community-based adults with mental retardation. *Ment Retard.* 2002; 40: 436-444.
- Duncan CS, Blimkie CJ, Cowell CT, Burke ST, Briody JN, Howman-Giles R. Bone mineral density in adolescent female athletes: relationship to exercise type and muscle strength. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34: 286-294.

- Duraková Z, Garaiová I, Muchová J, Liptáková A. Metabolism of glutathione at the persons with Down syndrome. *Free Radic Biol. Med.* 1999; 27: 120.
- Eberhard Y, Eterradossi J, Foulon T, Gros Lambert P. Changes in plasma lipoproteins in adolescents with trisomy 21 in response to a physical endurance test. *Pathol Biol (Paris)*. 1993; 41: 482-486.
- Eckert GP, Kirsch C, Leutz S, Wood WG, Muller WE. Cholesterol modulates amyloid beta-peptide's membrane interactions. *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36: 136–143.
- Eiholzer U, Blum WF, Molinari L. Body fat determined by skinfold measurements is elevated despite underweight in infants with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Pediatr*. 1999; 134: 222-225.
- Elosua R, Molina L, Fito M, Arquer A, Sanchez-Quesada JL, Covas MI, Ordonez-Llanos J, Marrugat J. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. *Atherosclerosis*. 2003; 167: 327-334.
- Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Waist-to-hip ratio is a better screening measure for cardiovascular risk factors than other anthropometric indicators in Tehranian adult men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28: 1325-1332.
- Esparza F. *Manual de cineantropometria*. Pamplona: Femed; 1993.
- Evans WJ. Vitamin E, vitamin C, and exercise. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 647-52.
- Evelo CT, Palmen NG, Artur Y, Janssen GM. Changes in blood glutathione concentrations, and in erythrocyte glutathione reductase and glutathione S-transferase activity after running training and after participation in contests. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1992; 64: 354-358.

- Fan Y, Rahman P, Peddle L, Hefferton D, Gladney N, Moore SJ, Green JS, Parfrey PS, Davidson WS.. Bardet-Biedl syndrome 1 genotype and obesity in the Newfoundland population. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28: 680-684.
- Fernhall B, McCubbin JA, Pitetti KH, Rintala P, Rimmer JH, Millar AL, De Silva A. Prediction of maximal heart rate in individuals with mental retardation. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33: 1655-1660.
- Fernhall B, Pitetti K. Limitations to physical work capacity in individuals with mental retardation. *Clin Exerc Physiol*. 2001; 3: 176-185.
- Finaud J, Scislowski V, Lac G, Durand D, Vidalin H, Robert A, Filaire E. Antioxidant status and oxidative stress in professional rugby players: evolution throughout a season. *Int J Sports Med*. 2006; 27: 87-93.
- Finkel T, Holbrook N. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000; 408:239-247.
- Flore P, Bricout VA, van Biesen D, Guinot M, Laporte F, Pépin JL, Eberhard Y, Favre-Juvin A, Wuyam B, van de Vliet P, Faure P. Oxidative stress and metabolism at rest and during exercise in persons with Down syndrome. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008; 15: 35-42.
- Fisher E. Behavioral weight reduction program for mentally retarded adult females. *Percept Mot Skills*. 1986; 62: 359-362.
- Fujiura GT, Fitzsimons N, Marks B, Chicoine B. Predictors of BMI among adults with Down syndrome: the social context of health promotion. *Res Dev Disabil*. 1997; 18: 261-274.
- Gabler-Halle D, Halle JW, Chung YB. The effects of aerobic exercise on psychological and behavioral variables of individuals with developmental disabilities: A critical review. *Res Dev Disabil*. 1993; 14, 359-386

- Gambelunghe C, Rossi R, Micheletti A, Mariucci G, Rufini S. Physical exercise intensity can be related to plasma glutathione levels. *J Physiol Biochem*. 2001; 57: 9-14.
- Ganiats TG, Cantor SB. Cost-effectiveness and Down syndrome. *Am J Public Health*. 1999; 89: 110-112.
- Gelb SA. One number fits all? Why typology is poor science. *Ment Retard*. 1998; 36: 496-498.
- Gleeson M, Bishop NC. Modification of immune responses to exercise by carbohydrate, glutamine and anti-oxidant supplements. *Immunology-and-Cell-Biology*. 2000; 78: 554-561.
- Grant S, Todd K, Aitchison TC, Kelly P, Stoddart D. The effects of a 12-week group exercise programme on physiological and psychological variables and function in overweight women. *Public Health*. 2004; 118: 31-42.
- Guerra M, Llorens N, Fernhall B. Chronotropic incompetence in individuals with Down syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003; 84: 1604-1608.
- Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006; 22: 471-6.
- Gulesserian T, Seidl R, Hardmeier R, Cairns N, Lubec, G. Superoxide dismutase SOD1, encoded on chromosome 21, but not SOD2 is overexpressed in brains of patients with Down syndrome. *J Invest Med*. 2001; 49: 41-46.
- Groussard C, Machefer G, Rannou F, Faure H, Zouhal H, Sergent O, Chevanne M, Cillard J, Gratas-Delamarche A. Physical fitness and plasma non-enzymatic antioxidant status at rest and after a wingate test. *Can J Appl Physiol* 2003; 28: 79-92.
- Groussard C, Rannou-Bekono F, Machefer G, Chevanne M, Vincent S, Sergent O, Cillard J, Gratas-Delamarche A. Changes in

blood lipid peroxidation markers and antioxidants after a single sprint anaerobic exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2003; 89: 14-20.

- Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, et al. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 174-178.
- Hayes M, Chustek M, Heshka S, Wang Z, Pietrobelli A, Heymsfield SB. Low physical activity levels of modern Homo sapiens among free-ranging mammals. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2005; 29: 151-156.
- Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DE, Rood J, Nguyen T, Martin CK, Volaufova J, Most MM, Greenway FL, Smith SR, Deutsch WA, Williamson DA, Ravussin E; Pennington CALERIE Team. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 295: 1539-48.
- Heller T, Hsieh K, Rimmer JH. Attitudinal and psychosocial outcomes of a fitness and health education program on adults with down syndrome. *Am J Ment Retard.* 2004; 109: 175-185.
- Henriksen EJ, Saengsirisuwan V. Exercise training and antioxidants: relief from oxidative stress and insulin resistance. *Exerc Sport Sci Rev.* 2003; 31: 79-84.
- Henze C, Plaza CI. Public health issue brief: physical education: year end report-2004. *Issue Brief Health Policy Track Serv.* 2004; 1: 1-16.
- Hill DA, Gridley G, Cnattingius S, Mellekjaer L, Linet M, Adami HO, Olsen JH, Nyren O, Fraumeni JF. Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 705-711.

- Homma Y. Predictors of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2004; 11: 265-270.
- Hoppeler H, Vogt M. Muscle tissue adaptations to hypoxia. *J Exp Biol.* 2001; 204: 3133-9.
- Ilhan N, Kamanli A, Ozmerdivenli R, Ilhan N. Variable effects of exercise intensity on reduced glutathione, thiobarbituric acid reactive substance levels, and glucose concentration. *Arch Med Res.* 2004; 35: 294-300.
- Iliyasu Z, Gilmour WH, Stone DH. Prevalence of Down syndrome in Glasgow, 1980-96. The growing impact of prenatal diagnosis on younger mothers. *Health Bull.* 2002; 60: 20-26.
- Jang Y, Kim OY, Ryu HJ, Kim JY, Song SH, Ordovas JM, Lee JH. Visceral fat accumulation determines postprandial lipemic response, lipid peroxidation, DNA damage, and endothelial dysfunction in nonobese Korean men. *J Lipid Res.* 2003; 44: 2356-64.
- Jennifer M. Satchek, Jeffrey B. Blumberg. Role of vitamin E and oxidative stress in exercise. *Nutrition* 200; 17: 809-14.
- Ji LL Exercise-induced modulation of antioxidant defense. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 959: 82-92.
- Joanny P; Steinberg J; Robach P; Richalet JP; Gortan C; Gardette B; Jammes Y; *Resuscitation.* 2001; 49: 307-14
- Jobling A. Life be in it: lifestyle choices for active leisure. *Down Syndr Res Pract.* 2001; 6: 117-122.
- Johnson LJ, Meacham SL, Kruskall LJ. The antioxidants vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *J Agromedicine.* 2003; 9: 65-82.
- Johnson P. Antioxidant enzyme expression in health and disease: effects of exercise and hypertension. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2002; 133: 493-505.
- Katzmarzyk PT, Leon AS, Rankinen T, Gagnon J, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. Changes in blood lipids

consequent to aerobic exercise training related to changes in body fatness and aerobic fitness. *Metabolism*. 2001; 50: 841-848.

- Kawana H, Nonaka K, Takaki H, Tezuka F, Takano T. Obesity and life style of Japanese school children with Down síndrome. *Nippon Koshu Eisei Zasshi*. 2000; 47: 87-94.
- Keaney JF Jr, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ . Framingham Study. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 434-439.
- Khassaf M, McArdle A, Esanu C, Vasilaki A, McArdle F, Griffiths RD, Brodie DA, Jackson MJ. Effect of vitamin C supplements on antioxidant defence and stress proteins in human lymphocytes and skeletal muscle. *J Physiol*. 2003; 549: 645-52.
- King D, Mace FC. Acquisition and maintenance of exercise skills under normalized conditions by adults with moderate and severe mental retardation. *Ment Retard*. 1990; 28: 311-317.
- Koleva M, Nacheva A, Boev M. Somatotype and disease prevalence in adults. *Rev Environ Health*. 2002; 17: 65-84.
- Konig D, Wagner KH, Elmadfa I, Berg A. Exercise and oxidative stress: significance of antioxidants with reference to inflammatory, muscular, and systemic stress. *Exerc Immunol Rev*. 2001; 7:108-33.
- Kokoszko A, Karbownik M, Lewinski A. Increased lipid peroxidation in growth hormone-deficient adult patients. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006; 27: 225-30.
- Lauer MS, Frances GS, Olin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic incompetence response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA*. 1999; 281: 524–529.

- Laufs U, Wassmann S, Czech T, Munzel T, Eisenhauer M, Bohm M, Nickenig G. Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 809-814.
- Lemieux S, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C, Despres JP. Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years in women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996; 20: 618-624.
- Lemos-Santos MG, Valente JG, Goncalves-Silva RM, Sichieri R. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of serum concentration of lipids in Brazilian men. *Nutrition.* 2004; 20: 857-862.
- Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33: 502-515.
- Liu JF, Chang WY, Chan KH, Tsai WY, Lin CL, Hsu MC. Blood lipid peroxides and muscle damage increased following intensive resistance training of female weightlifters. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1042: 255-61.
- Lucas JW, Schiller JS, Benson V. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2001. *Vital Health Stat.* 10. 2004; 218: 1-134.
- Lukaski HC. Vitamin and mineral status: effects on physical performance. *Nutrition.* 2004; 20: 632-644.
- Maraj BKV, Robertson SD, Welsh TN, Weeks DJ, Chua R, Heath M, Roy E, Simon D, Weinberg H, Elliot D. Verbal-motor behaviour in children and adults with Down syndrome. In: Cuskelly M, Jobling A, Buckley S. editors, *Down syndrome across the lifespan.* London: Whurr Publishers; 2002. 175–193.
- Martinez JA, Moreno B, Martinez-Gonzalez MA. Prevalence of obesity in Spain. *Obes Rev.* 2004; 5: 171-172.

- Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Bermejo E, Prieto L. Epidemiological evidence that maternal diabetes does not appear to increase the risk for Down syndrome. *Am J Med Genet.* 2002; 112: 335-337.
- Melville CA, Cooper SA, McGrother CW, Thorp CF, Collacott R. Obesity in adults with Down syndrome: a case-control study. *J Intellect Disabil Res.* 2005; 49: 125-133.
- Merrick, J. Ezra, E. Josef, B. Hendel, D. Steinberg, DM. Wientroub, S. Musculoskeletal problems in Down Syndrome European Paediatric Orthopaedic Society Survey: the Israeli sample. *J Pediatr Orthop B.* 2000; 9: 185-192.
- Metin G, Atukeren P, Alturfan AA, Gulyasar T, Kaya M, Gumustas MK. Lipid peroxidation, erythrocyte superoxide-dismutase activity and trace metals in young male footballers. *Yonsei Med J.* 2003; 44: 979-986.
- Meydani M, Fielding RA, Cannon JG, Blumberg JB, Evans WJ. Muscle uptake of vitamin E and its association with muscle fiber type. *J Nutr Biochem.* 1997; 8: 74-878
- Miyazaki H, Oh-ishi S, Ookawara T, Kizaki T, Toshinai K, Ha S, Haga S, Ji LL, Ohno H. Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2001; 84: 1-6.
- Miwa M, Matsumaru H, Akimoto Y, Naito S, Ochi H. Quantitative determination of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level in healthy Japanese volunteers. *Biofactors.* 2004; 22: 249-53.
- Mohn A, Catino M, Capanna R, Giannini C, Marcovecchio M, Chiarelli F. Increased oxidative stress in prepubertal severely obese children: effect of a dietary restriction-weight loss program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2653-8.
- Monteiro CP, Varela A, Pinto M, Neves J, Felisberto GM, Vaz C, Bicho MP, Laires MJ. Effect of an aerobic training on magnesium,

trace elements and antioxidant systems in a Down syndrome population. *Magnes Res.* 1997; 10: 65-71.

- Morales AE, Perez-Jimenez A, Hidalgo MC, Abellan E, Cardenete G. Oxidative stress and antioxidant defenses after prolonged starvation in Dentex dentex liver. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2004; 139: 153-161.
- Moreira-Andres MN, del Canizo-Gomez FJ, Losa MA, Ferrando P, Gomez de la Camara A, Hawkins FG. Comparison of anthropometric parameters as predictors of serum lipids in premenopausal women. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27: 340-347.
- Moreno LA, Fleta J, Mur L, Feja C, Sarria A, Bueno M. Indices of body fat distribution in Spanish children aged 4.0 to 14.9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 25: 175-181.
- Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, Gonzalez-Gross M, Sarria A, Marcos A, Bueno M. Overweight, Obesity and Body Fat Composition in Spanish Adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2005; 49: 71-76.
- Mosquera Tenreiro C, Fernandez Toral J, Espinosa Perez J, Garcia Lopez E, Gonzalez-Rico M, Moro Bayon C, Riaño Galán I, Rodríguez Fernández A, Suárez Menéndez E, Ariza Hoyia F. Prevalence of Down's syndrome in Asturias, 1987-1993. Members of the Work Group of the RCDA. *Gac Sanit.* 1996; 10: 62-66.
- Muchova J, Sustrova M, Garaiova I, Liptakova A, Blazicek P, Kvasnicka P, Pueschel S, Durackova Z. Influence of age on activities of antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in erythrocytes and neutrophils of Down syndrome patients. *Free Radic Biol Med.* 2001; 31: 499-508.
- Nagyova, A. Sustrova, M. Raslova, K. Serum lipid resistance to oxidation and uric acid levels in subjects with Down's syndrome. *Physiol. Res.* 2000; 49: 227-231.

- Nakatani K, Komatsu M, Kato T, Yamanaka T, Takekura H, Wagatsuma A, Aoyama K, Xu B, Hirano T, Kasai H, Ando S, Takeuchi T. Habitual exercise induced resistance to oxidative stress. *Free Radic Res.* 2005; 39: 905-11.
- Neumark-Sztainer D. Addressing obesity and other weight-related problems in youth. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005; 159: 290-291.
- Nicham R, Weitzdorfer R, Hauser E, Freidl M, Schubert M, Wurst E, Lubec G, Seidl R. Spectrum of cognitive, behavioural and emotional problems in children and young adults with Down syndrome. *J Neural Transm Suppl.* 2003; 67: 173-191.
- Nilsson R, Nordlinder R, Moen BE, Øvrebø S, Bleie K, Skorve AH, Hollund BE, Tagesson C. Increased urinary excretion of 8-hydroxydeoxyguanosine in engine room personnel exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Occup Environ Med.* 2004; 61: 692-6.
- Nolan ME. Anticipatory guidance for parents of Prader-Willi children. *Pediatr Nurs.* 2003; 29: 427-430.
- Ogonovszky H, Sasvari M, Dosek A, Berkes I, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Goto S, Radak Z. The effects of moderate, strenuous, and overtraining on oxidative stress markers and DNA repair in rat liver. *Can J Appl Physiol.* 2005; 30: 186-95.
- O'Neill KL, Shults J, Stallings VA, Stettler N. Child-feeding practices in children with down syndrome and their siblings. *J Pediatr.* 2005; 146: 234-238
- Ordóñez Muñoz FJ, Rosety-Rodríguez M, Rosety-Rodríguez JM, Rosety Plaza M. Anthropometric measurements as predictors of serum lipid behaviour in adolescents with Down syndrome. *Rev Invest Clin.* 2005; 57: 691-694.

- Ordoñez FJ, Rosety M, Rosety-Rodríguez M. Influence of 12-week exercise training on fat mass percentage in adolescents with Down syndrome. *Med Sci Monit.* 2006; 12: 416-419
- Ordóñez FJ, Rosety M, Rosety-Rodríguez M. Regular exercise increased glutathione peroxidase activity in adolescents with Down syndrome. *Clin J Sport Med.* 2006; 16: 355-356.
- Ordóñez FJ, Rosety-Rodríguez M. Regular exercise attenuated lipid peroxidation in adolescents with Down syndrome. *Clin Biochem.* 2007; 40: 141-2.
- Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E, Yilmaz MI, Sayal A, Isimer A, Ozdemir IC. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem.* 2002; 35: 627-631.
- Ozbay B, Dulger H. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in Turkish population: relation to age, gender, exercise, and smoking. *Tohoku J Exp Med.* 2002; 197: 119-124.
- Ozcelik O, Ozkan Y, Karatas F, Kelestimur H. Exercise training as an adjunct to orlistat therapy reduces oxidative stress in obese subjects. *Tohoku J Exp Med.* 2005; 206: 313-8.
- Paccaud F, Schluter-Fasmeyer V, Wietlisbach V, Bovet P. Dyslipidemia and abdominal obesity: an assessment in three general populations. *J Clin Epidemiol.* 2000; 53: 393-400.
- Parise G, Brose AN, Tarnopolsky MA. Resistance exercise training decreases oxidative damage to DNA and increases cytochrome oxidase activity in older adults. *Exp Gerontol.* 2005; 40: 173-80.
- Pastore E, Marino B, Calzolari A, Digilio MC, Giannotti A, Turchetta A. Clinical and cardiorespiratory assessment in children with Down syndrome without congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154: 408-410.
- Pennings HJ, Borm PJ, Evelo CT, Wouters EF Changes in levels of catalase and glutathione in erythrocytes of patients with

stable asthma, treated with beclomethasone dipropionate. *Eur Respir J*. 1999; 13: 1260-1266.

- Pommering TL, Brose JA, Randolph E, Murray TF, Purdy RW, Cadamagnani PE, Foglesong JE. Effects of an aerobic exercise program on community-based adults with mental retardation. *Ment Retard*. 1994; 32: 218-226.
- Powers S, Lennon S. Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proceed Nutr Soc*. 1999; 58:1025-1033.
- Prasher VP. Overweight and obesity amongst Down's syndrome adults. *J Intellect Disabil Res*. 1995; 39: 437-441.
- Pueschel SM. Should children with Down syndrome be screened for atlantoaxial instability? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998; 152: 123-125.
- Ramel A, Wagner KH, Elmadfa I. Plasma antioxidants and lipid oxidation after submaximal resistance exercise in men. *Eur J Nutr*. 2004; 43: 2-6
- Ramsey JJ, Harper ME, Humble SJ, Koomson EK, Ram JJ, Bevilacqua L, Hagopian K. Influence of mitochondrial membrane fatty acid composition on proton leak and H₂O₂ production in liver. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2005; 140: 99-108.
- Ramirez-Lopez G, Gonzalez-Villalpando C, Sanchez-Corona J, Salmeron-Castro J, Gonzalez-Ortiz M, Celis-de la Rosa A, Valles-Sánchez V. Weight, physical activity, and smoking as determinants of insulinemia in adolescents. *Arch Med Res*. 2001; 32: 208-213.
- Ravi Kiran T, Subramanyam MV, Asha Devi S. Swim exercise training and adaptations in the antioxidant defense system of myocardium of old rats: relationship to swim intensity and duration. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2004; 137: 187-196.
- Refolo LM, Pappolla MA, LaFrancois J, Malester B, Schmidt SD, Thomas-Bryant T, Tint GS, Wang R, Mercken M, Petanceska SS,

Duff KE. A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2001; 8: 890–899.

- Remacle J, Lambert D, Raes M, Pigeolet E, Michiels C, Toussaint D. Importance of various antioxidant enzymes for cell stability. *Biochem J.* 1992; 286: 41-46.
- Rimmer JH, Heller T, Wang E, Valerio I. Improvements in physical fitness in adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard.* 2004; 109: 165-174.
- Rodriguez MC, Rosenfeld J, Tarnopolsky MA. Plasma malondialdehyde increases transiently after ischemic forearm exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35: 1859-65.
- Roizen NJ. Medical care and monitoring for the adolescent with Down syndrome. *Adolesc Med.* 2002; 13: 345-358.
- Rokitzki L, Logemann E, Huber G, Keck E, Keul J. alpha-Tocopherol supplementation in racing cyclists during extreme endurance training. *Int-J-Sport-Nutr.* 1994; 4: 253-64
- Satchek JM, Blumberg JB. Role of vitamin E and oxidative stress in exercise. *Nutrition.* 2001; 17: 809-14.
- Schippinger G; Wonisch W; Abuja PM; Fankhauser F; Winklhofer-Roob BM; Halwachs G. Lipid peroxidation and antioxidant status in professional American football players during competition. *Eur J Clin Invest;* 2002. 32:686-92
- Schroder H; Navarro E; Mora J; Galiano D; Tramullas A. Effects of alpha-tocopherol, beta-carotene and ascorbic acid on oxidative, hormonal and enzymatic exercise stress markers in habitual training activity of professional basketball players. *Eur J Nutr.* 2001; 40:178-84
- Sen CK. Antioxidants in exercise nutrition. *Sports Med* 2001; 31: 891-908.

- Senturk UK, Gunduz F, Kuru O, Kocer G, Ozkaya YG, Yesilkaya A, Bor-Kucukatay M, Uyuklu M, Yalcin O, Baskurt OK. Exercise-induced oxidative stress leads hemolysis in sedentary but not trained humans. *J Appl Physiol*. 2005; 99: 1434-41.
- Sheldon WH. Morphologic type and mental ability. *J Personnel Res*. 1927; 5: 447-451
- Sinha S. Anti-oxidant gene expression imbalance, aging and Down syndrome. *Life Sci*. 2005; 76: 1407-1426.
- Skrha J, Kunesova M, Hilgertova J, Weiserova H, Krizova J, Kotrlikova E. Short-term very low calorie diet reduces oxidative stress in obese type 2 diabetic patients. *Physiol Res*. 2005; 54: 33-39.
- Srinivas K, Bhaskar MV, Aruna Kumari R, Nagaraj K, Reddy KK. Antioxidants, lipid peroxidation and lipoproteins in primary hypertension. *Indian Heart J*. 2000; 52: 285-288.
- Stewart KJ, DeRegis JR, Turner KL, Bacher AC, Sung J, Hees PS, Shapiro EP, Tayback M, Ouyang P. Usefulness of anthropometrics and dual-energy x-ray absorptiometry for estimating abdominal obesity measured by magnetic resonance imaging in older men and women. *J Cardiopulm Rehabil*. 2003; 23: 109-114.
- Sureda A, Tauler P, Aguilo A, Cases N, Fuentespina E, Cordova A, Tur JA, Pons A. Relation between oxidative stress markers and antioxidant endogenous defences during exhaustive exercise. *Free Radic Res*. 2005; 39: 1317-24.
- Sutherland G, Couch MA, Iacono T. Health issues for adults with developmental disability. *Res Dev Disabil*. 2002; 23: 422-445.
- Tauler P, Aguilo A, Gimeno I, Fuentespina E, Tur JA, Pons A. Response of blood cell antioxidant enzyme defences to antioxidant diet supplementation and to intense exercise. *Eur J Nutr*. 2006; 45: 187-195.

- Tolfrey K, Jones AM, Campbell IG. Lipid-lipoproteins in children: an exercise dose-response study. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36: 418-427.
- Tonkonogi M, Walsh B, Svensson M, Sahlin K. Mitochondrial function and antioxidative defence in human. *J Physiol.* 2000; 528: 379-88.
- Trevisan M, Browne R, Ram M, Muti P, Freudenheim J, Carosella AM, Armstrong D. Correlates of markers of oxidative status in the general population. *Am J Epidemiol.* 2001; 154: 348-356.
- Tungtrongchitr R, Pongpaew P, Phonrat B, Tungtrongchitr A, Viroonudomphol D, Vudhivai N, Schelp FP. Serum copper, zinc, ceruloplasmin and superoxide dismutase in Thai overweight and obese. *J Med Assoc Thai.* 2003; 86: 543-551.
- Tsimaras V, Giagazoglou P, Fotiadou E, Christoulas K, Angelopoulou N. Jog-walk training in cardiorespiratory fitness of adults with Down syndrome. *Percept Mot Skills.* 2003; 96: 1239-1251.
- Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, Patel R, Pattison J, Miller E, Juliano J, Witztum JL. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 360-370.
- Turrens JF. Increased superoxide dismutase and Down's syndrome. *Med Hypotheses.* 2001; 56: 617-619.
- Ulrich DA, Ulrich BD, Angulo-Kinzler RM, Yun J. Treadmill training of infants with Down syndrome: evidence-based developmental outcomes. *Pediatrics.* 2001; 108: 84-87.
- Varela AM, Sardinha LB, Pitetti KH. Effects of an aerobic rowing training regimen in young adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard.* 2001; 106: 135-144.
- Vassilakopoulos T, Karatza MH, Katsaounou P, Kollintza A, Zakynthinos S, Roussos C. Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans. *J Appl Physiol.* 2003; 94: 1025-32.

- Vesovic D, Borjanovic S, Markovic S, Vidakovic A. Strenuous exercise and action of antioxidant enzymes. *Med Lav*. 2002; 93: 540-50.
- Viroonudomphol D, Pongpaew P, Tungtrongchitr R, Phonrat B, Supawan V, Vudhivai N, Schelp FP. Erythrocyte antioxidant enzymes and blood pressure in relation to overweight and obese Thai in Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2000; 31: 325-334.
- Walton, C, Lees, B, Crook, D, Worthington, M, Godsland, IF, Stevenson, JC. Body fat distribution, rather than overall adiposity, influences serum lipids and lipoproteins in healthy men independently of age *Am J Med*. 1995; 99: 459-464.
- William J Evans. Vitamin E, vitamin C, and exercise. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 72: 647-52.
- Wind WM, Schwend RM, Larson J. Sports for the physically challenged child. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004; 12: 126-137.
- Wind WM, Schwend RM, Larson J. Sports for the physically challenged child. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004; 12: 126-137.
- Winell J, Burke SW. Sports participation of children with Down syndrome. *Orthop Clin North Am*. 2003; 34: 439-443.
- Wishart J. Motivation and learning styles in young children with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract*. 2001; 7: 47-51.
- Zar JH. *Biostatistical analysis*. Englewood Cliffs; Prentice Hall: 1999.
- Zhu YG, Zhang SM, Wang JY, Xiao WQ, Wang XY, Zhou JF. Overweight and obesity-induced oxidative stress in children. *Biomed Environ Sci*. 2006; 19: 353-9
- Zoppi CC, Hohl R, Silva FC, Lazarim FL, Neto JM, Stancanneli M, Macedo DV. Vitamin C and e supplementation effects in professional soccer players under regular training. *J Int Soc Sports Nutr*. 2006; 3: 37-44.

